DÉBORA LUANA RIBEIRO PESSOA
(ORGANIZADORA)

Atena
Editora
Ano 2021

FARMÁCIA NA ATENÇÃO E ASSISTÊNCIA À SAÚDE

4

DÉBORA LUANA RIBEIRO PESSOA
(ORGANIZADORA)

Atena
Editora
Ano 2021

FARMÁCIA NA ATENÇÃO E ASSISTÊNCIA À SAÚDE

4

Editora Chefe
Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Assistentes Editoriais
Natalia Oliveira
Bruno Oliveira
Flávia Roberta Barão
Bibliotecária
Janaina Ramos
Projeto Gráfico e Diagramação
Natália Sandrini de Azevedo
Camila Alves de Cremo
Luiza Alves Batista
Maria Alice Pinheiro
Imagens da Capa
Shutterstock
Edição de Arte
Luiza Alves Batista
Revisão
Os Autores

2021 *by Atena Editora*
Copyright © Atena Editora
Copyright do Texto © 2021 Os autores
Copyright da Edição © 2021 Atena Editora
Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial
Ciências Humanas e Sociais Aplicadas
Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Atena Editora
Ano 2021

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant'Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Profª Drª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar
Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Profª Drª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido

Atena Editora
Ano 2021

Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde
Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federacl do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias
Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia

Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes
Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Conselho Técnico Científico
Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí
Prof. Dr. Alex Luis dos Santos – Universidade Federal de Minas Gerais
Prof. Me. Alexsandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Profª Ma. Aline Ferreira Antunes – Universidade Federal de Goiás
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Ma. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa
Profª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Profª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá
Profª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar

Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa
Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Prof. Dr. Everaldo dos Santos Mendes – Instituto Edith Theresa Hedwing Stein
Prof. Me. Ezequiel Martins Ferreira – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Me. Fabiano Eloy Atílio Batista – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Prof. Me. Francisco Odécio Sales – Instituto Federal do Ceará
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR

Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Profª Ma. Luana Ferreira dos Santos – Universidade Estadual de Santa Cruz
Profª Ma. Luana Vieira Toledo – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Ma. Luma Sarai de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos
Prof. Me. Marcelo da Fonseca Ferreira da Silva – Governo do Estado do Espírito Santo
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior
Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo
Profª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará
Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof. Me. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Profª Drª Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Renato Faria da Gama – Instituto Gama – Medicina Personalizada e Integrativa
Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba
Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco
Profª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão
Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
Profª Ma. Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
Profª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí
Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Atena Editora
Ano 2021

Farmácia na atenção e assistência à saúde
4

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Maria Alice Pinheiro
Correção: Vanessa Mottin de Oliveira Batista
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizadora: Débora Luana Ribeiro Pessoa

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

F233 Farmácia na atenção e assistência à saúde 4 / Organizadora Débora Luana Ribeiro Pessoa. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-5706-899-1
DOI 10.22533/at.ed.991212203

1. Farmácia. I. Pessoa, Débora Luana Ribeiro (Organizadora). II. Título.

CDD 615

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

Atena Editora
Ano 2021

Ciências Biológicas e da Saúde

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa.

APRESENTAÇÃO

A coleção “Farmácia na Atenção e Assistência à Saúde 3” é uma obra organizada em dois volumes que tem como foco principal a apresentação de trabalhos científicos diversos que compõe seus capítulos, relacionados às Ciências Farmacêuticas. O volume abordar**á** de forma categorizada e interdisciplinar trabalhos, pesquisas, relatos de casos e/ou revisões que transitam nas diversas áreas de atuação do profissional Farmacêutico nos diferentes níveis de atenção à saúde.

O objetivo central foi apresentar de forma sistematizada e objetivo estudos desenvolvidos em diversas instituições de ensino e pesquisa do país. Em todos esses trabalhos a linha condutora foi o aspecto relacionado à atenção e assistência farmacêutica, farmacologia, farmácia clínica, produtos naturais, práticas integrativas e complementares e áreas correlatas. Estudos com este perfil podem nortear novos estudos e pesquisas na grande área das Ciências Farmacêuticas.

Temas diversos e interessantes são, deste modo, discutidos aqui com a proposta de fundamentar o conhecimento de acadêmicos, mestres e todos aqueles que de alguma forma se interessam pela Farmácia, pois apresenta material que apresenta estratégias, abordagens e experiências com dados de regiões específicas do país, o que é muito relevante, assim como abordar temas atuais e de interesse direto da sociedade.

Deste modo a obra “Farmácia na Atenção e Assistência à Saúde 3” apresenta uma teoria bem fundamentada nos resultados obtidos pelos pesquisadores que, de forma qualificada desenvolveram seus trabalhos que aqui serão apresentados de maneira concisa e didática. Sabemos o quão importante é a divulgação científica, por isso evidenciamos também a estrutura da Atena Editora capaz de oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores exporem e divulguem seus resultados.

Débora Luana Ribeiro Pessoa

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 ..... **1**

PLANTAS QUE AGEM NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: O USO DOS FITOTERÁPICOS KAVA KAVA, PASSIFLORA E VALERIANA NO TRATAMENTO DE TRANSTORNO DE ANSIEDADE

Ana Carolina Baptista Araujo
Dyhego Henrique Ferreira dos Santos
Maria Fabiana Fernandes
Antônio Ricardo Gonçalves da Silva
Horacinna Maria de Medeiros Cavalcante

DOI 10.22533/at.ed.9912122031

CAPÍTULO 2 ..... **8**

POTENCIAL DE USO DA *Averrhoa carambola* l. PARA DIABETES

Arno Rieder
Thais de Miranda Leal
Tatiane Gomes de Almeida

DOI 10.22533/at.ed.9912122032

CAPÍTULO 3 ..... **21**

AÇÃO ANTIOXIDANTE DO SUCO DE UVA INTEGRAL: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Glauciene Guimarães Rosa
Mariana Gomes Pinheiro França
Fábio Augusto Souza Azevedo
Fábio Silvestre Ataides
Thiago Levi Silva Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.9912122033

CAPÍTULO 4 ..... **33**

ANÁLISE FITOQUÍMICA E DOSEAMENTO DE FLAVONOIDES E FENOIS TOTAIS EM DIFERENTES AMOSTRAS DE *Baccharis crispa* Spreng

Raquel Rodrigues Lopes
Rafael Pintos Gonçalves
Lucas Ollé da Silva
Patrícia Albano Mariño
Ana Paula Simões Menezes
Rafael Oliveira dos Reis
Graciela Maldaner

DOI 10.22533/at.ed.9912122034

CAPÍTULO 5 ..... **43**

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA: AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DE PROBIÓTICOS NA PRESENÇA DA BACTÉRIA *Escherichia coli*

Cristiano Ferreira dos Santos
Dantielle de Andrade Marques
Fábio João Benitez
Isabel Fernandes de Souza

Sheila Caroline Vendrame Maikot
DOI 10.22533/at.ed.9912122035

CAPÍTULO 6 49

TANINOS COMO FATORES ANTINUTRICIONAIS EM ALIMENTOS
Helio Rodrigues de Souza Júnior
Giovanna Masson Conde Lemos Caramaschi
Axell Donelli Leopoldino Lima
Larissa Leite Barboza
Maiane Silva de Souza
Laércia Cardoso Guimarães Axhcar
Eleuza Rodrigues Machado
Nádia Carolina da Rocha Neves
Alexandra Barbosa da Silva
Priscilla Mota da Costa
Herdson Renney de Sousa
Lustallone Bento de Oliveira
DOI 10.22533/at.ed.9912122036

CAPÍTULO 7 61

UTILIZAÇÃO DA HOMEOPATIA NO SUS E SEUS ESTIGMAS SOCIOCULTURAIS
João Carlos Espósito Neto da Silva
Julia Fernanda Mendes
Maria Eduarda Castanhola
Ranieri Alawara Souza Santos
Luciene Patrici Papa
DOI 10.22533/at.ed.9912122037

CAPÍTULO 8 68

ALCALOIDES INDOL-MONOTERPÊNICOS ISOLADOS DAS PARTES AÉREAS DE *Palicourea minutiflora* (RUBIACEAE)
Vagner Marques de Moura
André Marcio Araújo Amorim
Armando Mateus Pomini
Eduardo Cesar Meurer
Silvana Maria de Oliveira
DOI 10.22533/at.ed.9912122038

CAPÍTULO 9 86

ANÁLISE DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DO BARBATIMÃO (*Stryphnodendron adstringens*) IN VITRO CONTRA *Cryptococcus neoformans*
Agripina Muniz Leite Esper
Maykene Soares Torres
Eloísa Elena Cangiani
José de Souza Soares
DOI 10.22533/at.ed.9912122039

CAPÍTULO 10 ..... **93**

O ESTUDO DE MOLÉCULAS NATURAIS E SINTÉTICAS NA ONCOLOGIA

Emerson Lucena da Silva
Felipe Pantoja Mesquita
Ingryd Nayara de Farias Ramos
Emanuel Cintra Austregésilo Bezerra
Caroline de Fátima Aquino Moreira-Nunes
Maria Elisabete Amaral de Moraes
Raquel Carvalho Montenegro

DOI 10.22533/at.ed.99121220310

CAPÍTULO 11 ..... **110**

AYURVEDA NO SUS UMA EXPERIÊNCIA PRÁTICA NA ATENÇÃO BÁSICA

Paula Melo Martins
Ana Lúcia do Carmo
José Ruguê Ribeiro Júnior
Marcos Freire

DOI 10.22533/at.ed.99121220311

CAPÍTULO 12 ..... **136**

VARIABILIDADE NA COMPOSIÇÃO QUÍMICA E RENDIMENTO DE ÓLEOS ESSENCIAIS DE QUATRO ACESSOS DE *Schinus molle* L

Debora Baptista Pereira
Neide Mara de Menezes Epifanio
Marco André Alves dos Santos
Douglas Siqueira de Almeida Chaves

DOI 10.22533/at.ed.99121220312

CAPÍTULO 13 ..... **149**

A PERCEPÇÃO DO PACIENTE SOBRE AS DIFICULDADES DE ACESSO AO ÓLEO DE CANNABIS MEDICINAL E O PROCESSO JUDICIAL PARA SUA AQUISIÇÃO LEGAL

Luana Busanello
Stefani Naiara dos Santos
Gabrielle Racoski Custódio
Isabel Fernandes de Souza
Aline Preve da Silva
Ana Carolina Ruver-Martins

DOI 10.22533/at.ed.99121220313

CAPÍTULO 14 ..... **159**

PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA DAS FOLHAS DE *syzygium cumini* (L.) SKEELS

Camila Luiz Gomes
Caio Cesar de Andrade Rodrigues Silva
Camila Gomes de Melo
Aline Silva Ferreira
Victor de Albuquerque Wanderley Sales
Magda Rhayanny Assunção Ferreira

Luiz Alberto Lira Soares
Rosali Maria Ferreira da Silva
Larissa Araújo Rolim
Pedro José Rolim Neto
DOI 10.22533/at.ed.99121220314

CAPÍTULO 15.....167

OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO PRELIMINAR DE SISTEMAS DISPERSOS CONTENDO ÓLEO DE *Cocos nucifera* L.
André Bernardo de Vasconcelos Reis
Ewelyn Cintya Felipe dos Santos
Janaina Carla Barbosa Machado
Mágda Rhayanny Assunção Ferreira
Luiz Alberto Lira Soares
DOI 10.22533/at.ed.99121220315

CAPÍTULO 16.....178

NANOEMULSÃO CONTENDO ÓLEO DE *Melaleuca alternifolia* COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA PARA INFECÇÕES FÚNGICAS TÓPICAS
Bárbara Marmor Bachinski
Riciele Moreira de Morais
Eduardo André Bender
Cheila Denise Ottonelli Stopiglia
Letícia Marques Colomé
DOI 10.22533/at.ed.99121220316

CAPÍTULO 17.....181

SÍNTESE DA (Z)-5-(4-FLUORBENZILIDENO)TIAZOLIDINA-2,4-DIONA EM PROCESSO BATELADA E MICRORREATOR CAPILAR
Paulo Victor Cuesta Calvo
Renan Rodrigues de Oliveira Silva
Wesley Ferreira Santos Porto
Ricardo José Golz Júnior
Mauri Sergio Alves Palma
DOI 10.22533/at.ed.99121220317

CAPÍTULO 18.....195

DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES DE *Cecropia glaziovii* E ILEX PARAGUARIENSIS PARA CICATRIZAÇÃO TECIDUAL
Andressa Panegalli Hosni
Andressa Leticia Miri
Ana Carolina Dorigoni Bini
Patrícia Pacheco Tyski Suckow
Maria Elvira Ribeiro Cordeiro
Ivo Ilvan Kerppers
Larissa Sakis Bernardi
Paulo Renato de Oliveira
DOI 10.22533/at.ed.99121220318

CAPÍTULO 19 ..... **204**

AVALIAÇÃO DA AÇÃO ERGOGÊNICA DE *Tribulus terrestris*

Ellen Larissa de Lima Ribeiro
Ana Paula da Costa
Ana Luiza do Rosário Palma
Simone Aparecida Biazzi de Lapena

DOI 10.22533/at.ed.99121220319

SOBRE A ORGANIZADORA **219**

ÍNDICE REMISSIVO **220**

CAPÍTULO 1

PLANTAS QUE AGEM NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: O USO DOS FITOTERÁPICOS KAVA KAVA, PASSIFLORA E VALERIANA NO TRATAMENTO DE TRANSTORNO DE ANSIEDADE

Data de aceite: 01/03/2021

Ana Carolina Baptista Araujo
Graduanda do Curso de Farmácia da Faculdade Maurício de Nassau – UNINASSAU João Pessoa

Dyhego Henrique Ferreira dos Santos
Graduando do Curso de Farmácia da Faculdade Maurício de Nassau – UNINASSAU João Pessoa,

Maria Fabiana Fernandes
Graduanda do Curso de Farmácia da Faculdade Maurício de Nassau – UNINASSAU João Pessoa

Antônio Ricardo Gonçalves da Silva
Graduando do Curso de Farmácia da Faculdade Maurício de Nassau – UNINASSAU João Pessoa

Horacinna Maria de Medeiros Cavalcante
Professora orientadora: doutorado, Núcleo de Saúde – UNINASSAU João Pessoa

RESUMO: A ansiedade é uma característica biológica do ser humano, porém, quando essa condição se torna excessiva e persistente, pode chegar a um nível patológico, gerando um transtorno no qual as pessoas acometidas tendem a estar constantemente nervosos e em estado de alerta. Os sintomas somáticos incluem dificuldade de concentração, fadiga, irritabilidade, tensão muscular, insônia e inquietude. Entre os primeiros na linha de drogas muito usadas nos últimos quarenta e cinco anos no tratamento de diversas formas de ansiedade estão os medicamentos benzodiazepínicos que, apesar de apresentarem muitos benefícios bem descritos e caracterizados, possuem efeitos colaterais definidos como sedação, amnésia, relaxamento muscular e dependência física. O uso de medicamentos fitoterápicos surge como uma alternativa no tratamento de transtornos de ansiedade e distúrbios do sono. Este trabalho se trata de um estudo descritivo baseado em pesquisa literária nas plataformas Google Scholar e Scielo, utilizando os descritores "Piper methysticum and anxiety", "Passiflora incarnata and anxiety" e "Valeriana officinalis and anxiety" com objetivo de analisar a passiflora (Passiflora incarnata), a valeriana (Valeriana officinalis) e a kava kava (Piper methysticum) como medicamentos fitoterápicos usados no tratamento de transtorno de ansiedade. Os medicamentos fitoterápicos Passiflora incarnata, Piper methysticum e Valeriana officinalis demonstraram possuir propriedades farmacológicas e/ou efeitos semelhantes aos dos medicamentos da classe benzodiazepínicos e apresentam como efeitos adversos comuns fadiga e distúrbios gastrointestinais.

PALAVRAS - CHAVE: Fitoterapia; Plantas medicinais; Farmacognosia; Saúde pública.

ABSTRACT: Anxiety is a biological characteristic of the human being, however, when this condition becomes excessive and persistent, it can reach a pathological level, generating a disorder in which the people affected tend to be constantly nervous and on alert. Somatic symptoms include

difficulty concentrating, fatigue, irritability, muscle tension, insomnia and restlessness. Among the first in the line of drugs widely used in the last forty-five years in the treatment of various forms of anxiety are benzodiazepine drugs which, despite having many well-described and characterized benefits, have defined side effects such as sedation, amnesia, muscle relaxation and physical addiction. The use of herbal medicines appears as an alternative in the treatment of anxiety disorders and sleep disorders. This work is a descriptive study based on literary research on the Google Scholar and Scielo platforms, using the descriptors “Piper methysticum and anxiety”, “Passiflora incarnata and anxiety” and “Valeriana officinalis and anxiety” in order to analyze the passiflora (Passiflora incarnata), valerian (Valeriana officinalis) and kava kava (Piper methysticum) as herbal medicines used in the treatment of anxiety disorder. The herbal medicines Passiflora incarnata, Piper methysticum and Valeriana officinalis have been shown to have pharmacological properties and / or effects similar to those of the benzodiazepine drugs and have fatigue and gastrointestinal disorders as common adverse effects.
KEYWORDS: Phytotherapy; Medicinal plants; Pharmacognosy; Public health.

1 I INTRODUÇÃO

Há milhares de anos, populações de vários países já utilizavam produtos naturais com a finalidade de tratar diversos tipos de doenças. As plantas medicinais possuem um importante papel na saúde mundial, visto que, mesmo com os avanços na medicina moderna, elas continuam sendo muito utilizadas, estimando-se que cerca de 25 a 30% de toda as drogas avaliadas como agentes terapêuticos derivam de produtos naturais (SOUSA *et al.*, 2008).

O território brasileiro é muito rico em diversidade, constituído por cinco biomas principais: Floresta Amazônica, cerrado, Mata Atlântica, Pantanal e caatinga, sendo uma importante fonte de produtos terapêuticos, nos quais o uso já havia sido disseminado principalmente pela cultura indígena (SOUSA *et al.*, 2008).

A ansiedade é uma característica biológica do ser humano, porém, quando essa condição se torna excessiva e persistente, pode chegar a um nível patológico, prejudicando o bem-estar e a qualidade de vida do indivíduo afetado e se transformando em um transtorno (CAVALER e CASTRO, 2018).

As pessoas acometidas por tal transtorno tendem a ficar constantemente tensos e nervosos, em estado de alerta e acabam desenvolvendo preocupações excessivas, existindo pelo menos três dos sintomas somáticos a seguir, que devem persistir por no mínimo seis meses: dificuldade de concentração, fadiga, irritabilidade, tensão muscular, insônia e inquietude (CAVALER e CASTRO, 2018).

Os fatores que podem conduzir ao aumento do risco de desenvolvimento de transtorno de ansiedade incluem trauma de infância (pessoas que sofreram algum tipo de abuso ou viveram alguma experiência traumática quando crianças), existência de alguma condição crônica de saúde ou doença grave (preocupação com o futuro e com o tratamento), fatores genéticos ligados à uma baixa produção de hormônios do bem-estar (serotonina,

noradrenalina e GABA) e, ainda, o uso excessivo de drogas, álcool ou cigarros podem agravar ou até mesmo desencadear o transtorno de ansiedade nos usuários (ANDRADE *et al.*, 2019).

Entre os primeiros na linha de drogas muito usadas nos últimos quarenta e cinco anos no tratamento de diversas formas de ansiedade estão os medicamentos benzodiazepínicos que, apesar de apresentarem muitos benefícios bem descritos e caracterizados, possuem efeitos colaterais definidos como sedação, amnésia, relaxamento muscular e dependência física. Por conta desses efeitos, 43% dos pacientes com transtorno de ansiedade fazem uso de alguma terapia complementar e, devido a isso, muitas empresas farmacêuticas estão promovendo pesquisas no intuito de encontrar alternativas que apresentem ação ansiolítica mais seletiva como, por exemplo, o tratamento com plantas medicinais (SOUSA *et al.*, 2008).

O uso de medicamentos fitoterápicos surge como uma alternativa no tratamento de transtornos de ansiedade e distúrbios do sono. As plantas medicinais passiflora (*Passiflora incarnata*), valeriana (*Valeriana officinalis)* e kava kava (*Piper methysticum*) têm se mostrado boas opções terapêuticas, apresentando efeitos adversos mínimos e relativa segurança de uso (ALMEIDA, 2017).

A busca por tratamentos que utilizem plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos pelo SUS cresceu 161% entre 2013 e 2015, segundo o Ministério da Saúde. Tal fato pode estar relacionado à Resolução do Conselho Federal de Nutricionistas **N** º 556, de 11 de abril de 2015, que confere ao nutricionista no Brasil o direito de prescrever fitoterápicos indicados para complementação da prescrição dietética, respeitando as recomendações de uso da planta. A *Passiflora incarnata* está entre os fitoterápicos ansiolíticos que podem ser prescritos por nutricionistas no Brasil (SOARES, 2019).

Este trabalho tem como objetivo analisar a *Passiflora incarnata, Valeriana officinalis* e *Piper methysticum* como medicamentos fitoterápicos usados no tratamento de transtorno de ansiedade.

2 I METODOLOGIA

Este trabalho se trata de um estudo descritivo baseado em pesquisa literária nas plataformas Google Scholar e Scielo, utilizando os descritores "*Piper methysticum* and anxiety", "*Passiflora incarnata* and anxiety" e "*Valeriana officinalis* and anxiety".

Os critérios de inclusão adotados foram artigos e monografias que tivessem foco no estudo do tratamento de transtorno de ansiedade com o uso de medicamentos fitoterápicos, especificamente kava kava, passiflora e valeriana no período de 2013 a 2020.

Os critérios de exclusão foram trabalhos que não corresponderam ao objetivo da pesquisa, não estavam disponibilizados na íntegra ou que estavam fora do período temporal demarcado.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A maioria dos medicamentos utilizados para tratar transtornos de ansiedade agem estimulando o neurotransmissor GABA e, como consequência, desestimulam o Sistema Nervoso Central (SNC). Em contrapartida, estes costumam apresentar efeitos colaterais prejudiciais à saúde do paciente como, por exemplo, a dependência da substância. Dito isto, algumas plantas medicinais podem agir no controle da ansiedade sem causar tais efeitos adversos (SOARES, 2019).

Em 2006, foi implementada no Brasil a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), com a finalidade de promover práticas alternativas de terapia pelos profissionais do Sistema Único de Saúde (SUS) como, por exemplo, a fitoterapia. Além disso, também foi implantada, no mesmo ano, a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), visando estabelecer diretrizes para garantir o uso seguro destes fitoterápicos (SOARES, 2019).

Passiflora incarnata

A *Passiflora incarnata* é comumente encontrada em regiões de clima temperado, quente e tropical, sendo originária do sudeste da América do Norte e América Central (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Os flavonoides encontrados em espécies de *Passiflora* são principalmente do tipo *C*- glicosídeos, possuindo efeito sedativo hipnótico, ansiolítico e analgésico, visto que estes exercem atividades mediadas pelo Sistema Nervoso Central (ALMEIDA, 2017).

A *Passiflora incarnata* (maracujá) possui como constituintes as frações de alcalóides, responsáveis por produzir ações depressoras inespecíficas no Sistema Nervoso Central, promovendo efeito sedativo e tranquilizante. Quando combinada com drogas sedativas-hipnóticas e ansiolíticas, a Passiflora pode agir intensificando seus efeitos (ALMEIDA, 2017). Medicamentos fitoterápicos produzidos a partir da *P. incarnata* apresentam efeitos ansiolíticos semelhantes ao midazolam, porém sem causar comprometimento psicomotor. O midazolam inibe a atividade da monoamina oxidase (MAO), promovendo uma melhora na depressão, estresse, ansiedade, distúrbios do sono e agitação. A ação ansiolítica da P. incarnata por via oral se inicia entre 10 e 30 minutos após a administração (ALMEIDA, 2017).

O farmacógeno da *P. incarnata* é encontrado nas partes aéreas da planta, constituídas por folhas e caules, que são as partes de interesse para a produção de fitoterápicos apresentados na forma de comprimidos e cápsulas contendo o extrato seco da passiflora. Esta droga vegetal não possui odor característico, mas possui sabor levemente amargo. As reações adversas do uso da *P. incarnata* incluem fadiga, náuseas, vômitos e cólicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Piper methysticum

A kava kava, de nome científico *Piper methysticum*, apresenta-se como um dos medicamentos fitoterápicos complementares mais pesquisados para a utilização em condições psiquiátricas (SILVA, 2015), distribuindo-se geograficamente pelo Brasil nos estados da Bahia, Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro e Santa Catarina (ZIMATH *et al.*, 2017).

A droga vegetal é o rizoma seco, que possui odor fracamente aromático e sabor levemente amargo. Os principais constituintes do rizoma da P. methysticum são as α-pironas, denominadas kavalactonas ou kavapironas.

As propriedades farmacológicas da kava kava mostram-se semelhantes às dos benzodiazepínicos, contudo, foi detectada uma fraca ligação entre as kavalactonas e os receptores GABAa, sugerindo que os receptores N-metil-D-aspartato ou canais de voltagem- dependentes estejam envolvidos no mecanismo de ação das kavalactonas (MATOS, PIMENTEL e SOUSA, 2016).

Em ensaios clínicos randomizados, seu efeito ansiolítico pôde ser comprovado, porém, seu uso está associado à diversos casos de hepatotoxicidade, levando à sua retirada do mercado no Reino Unido (SILVA, 2015).

Além do efeito ansiolítico, estudos apontam que a kava kava possui diversos outros efeitos sobre o Sistema Nervoso Central, como atividades sedativas, anticonvulsivantes, anestésica local, espasmolítica e analgésica (SILVA, 2015).

O uso da *P. methysticum* pode ser feito a partir de extratos ou tinturas, por via oral, sendo recomendada a dose diária de 60mg a 120mg. Entre os efeitos adversos da kava kava estão reação alérgica e fadiga matinal.

Valeriana officinalis

A valeriana (*Valeriana officinalis*) é uma planta nativa da Europa, de comum aparecimento em locais úmidos e de clima temperado como florestas e margens de rios, sendo muito cultivada na Europa Central (França, Bélgica e Alemanha) e no Leste da Europa, além do Japão e Estados Unidos (BISSOLI, 2013).

A parte de interesse farmacológico da valeriana é a raiz, caracterizada por conter muito componentes, sendo alguns deles os monoterpenos bicíclicos (valpotriatos – valtrato e dihidrovaltrato) e óleos voláteis (valeranona, valenrenal e ácidos valarênicos).

Apesar de o extrato de valeriana apresentar diversos constituintes químicos, o mecanismo de ação é descrito como a interação da valeriana com o sistema GABA no cérebro, inibindo a GABA transaminase. Recentemente, mostrou-se que a valeriana atua como um agonista parcial nos receptores de adenosina e serotonina (ALMEIDA, 2017).

Trata-se de um medicamento fitoterápico com eficácia comparada ao oxazepam, fármaco pertencente ao grupo dos benzodiazepínicos, logo, atuando como ansiolítico,

sedativo e hipnótico (VIDAL e TOLEDO, 2015).

O uso da *V. officinalis* pode ser feito por vira oral, na forma de comprimidos revestidos e a dose recomendada é de 100mg a 300mg por dia. Os efeitos adversos relatados pelos voluntários participantes em ensaios clínicos foram tontura, indisposição gastrointestinal, cefaleia e midríase.

4 I CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se concluir que as plantas medicinais se apresentam como uma alterativa viável para o tratamento de transtorno de ansiedade e seus sintomas somáticos, descritos como dificuldade de concentração, fadiga, irritabilidade, tensão muscular, insônia e inquietude. Observou-se que a *Passiflora incarnata, Piper methysticum* e *Valeriana officinalis* demonstram propriedades farmacológicas e/ou efeitos semelhantes aos dos benzodiazepínicos, sendo a *P. incarnata e a V. officinalis* comparadas aos medicamentos midazolam e oxazepam, respectivamente. Os efeitos adversos mais comuns entre estas plantas medicinais foram fadiga e distúrbios do TGI, como náuseas e vômitos.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Marlana Gomes de. **Análise do tratamento farmacológico em pacientes com ansiedade e distúrbios do sono com medicamentos ansiolíticos: uma revisão da literatura**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Faculdade Maria Milza, Governador Mangabeira, 2017.

ANDRADE, João Vitor *et al*. Ansiedade: um dos problemas do século XXI. **Revista de Saúde ReAGES**, v. 2, n. 4, p. 34-39, 2019.

CAVALER, Camila Maffioleti; CASTRO, Amanda. Transtorno de Ansiedade Generalizada sob a perspectiva da Gestalt Terapia. **Revista Psicologia, Diversidade e Saúde**, 7.2: 313- 321, 2018.

KRUM, Bárbara Nunes *et al*. **Piper methysticum altera a atividade locomotora e parâmetros bioquímicos em Drosophila melanogaster**. 2017. Tese (Mestrado em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica) - Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2017.

LEAL, Ana Edileia Barbaosa Pereira *et al*. Atividade ansiolítica e sedativa de espécies do gênero Passiflora–Um mapeamento científico e tecnológico. **Cadernos de Prospecção**, v. 9, n. 3, p. 323, 2016.

MATOS, Alexandre Silva.; SOUSA, Jeremias Emanoel Pimentel de; SOUSA, Joubert Aires. Estudo Comparativo da Ação Ansiolítica da Passiflora, Kava Kava e Valeriana em Camundongos da Espécie Mus Musculus. **Saúde em Foco**, v. 3, n. 2, p. 77-92, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Monografia da espécie Passiflora incarnata Linnaeus (maracujá-vermelho). Brasília, DF: Ministério da Saúde: 2015. 15p.

ANVISA. Passiflora incarnata. São Paulo: ANVISA, 2019. 10 p.

Silva, Gisléa Kândida Ferreira da. **Efetividade das medicinas tradicionais e complementares para os transtornos mentais comuns: uma revisão**. 2015. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Multiprofissional em Saúde Coletiva) - Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Recife, 2015.

SOARES, Ana Clara Leal. **O uso de fitoterápicos como coadjuvantes no controle da ansiedade e sua implicação na compulsão alimentar**. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) - Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2019.

SOUSA, Francisca C. F. *et al.* Plantas medicinais e seus constituintes bioativos: Uma revisão da bioatividade e potenciais benefícios nos distúrbios da ansiedade em modelos animais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 4, p. 642-54, 2008.

ZIMATH, Priscila Laiz et al. Avaliação psicofarmacológica do óleo essencial de Piper amplum. **Revista Fitos**, Rio de Janeiro, v. 11, n. 2, p. 153-166, 2017.

CAPÍTULO 2

POTENCIAL DE USO DA *Averrhoa carambola* L. PARA DIABETES

Data de aceite: 01/03/2021
Data de submissão: 05/02/2021

Arno Rieder
Universidade do Estado de Mato Grosso
Campus Universitário Jane Vanini de Cáceres
Faculdade de Ciências Exatas e Tecnológicas
Cáceres, Mato Grosso, Brasil.
http://lattes.cnpq.br/3628842228961777
https://orcid.org/0000-0002-9027-2549

Thais de Miranda Leal
Universidade do Estado de Mato Grosso
Campus Universitário Jane Vanini de Cáceres,Faculdade de Medicina,
Cáceres, Mato Grosso, Brasil.
http://lattes.cnpq.br/5345093311081030
https://orcid.org/0000-0003-4595-656X

Tatiane Gomes de Almeida
Universidade do Estado de Mato Grosso, Sede Cáceres, Mato Grosso, Brasil
http://lattes.cnpq.br/2860214305715608
https://orcid.org/0000-0001-9406-9831

RESUMO: No controle do diabetes, aplicam-se terapias integradas, incluindo fitoterápicos, com comprovação de eficácia e segurança. Sintetiza-se estudos sobre a planta *Averrhoa carambola* L.(*Ac*) na terapia de diabetes. O trabalho se baseia em textos buscados no Google acadêmico, entre set 2015 e maio 2016, conforme quatro categorias e suas subcategorias que utilizam palavras-chave: “nome científico da planta”, “diabetes ou similar” e “abstract”. As recuperações alimentaram o banco de dados de referência. Os resultados suscitam 26 textos que relatam o efeito antidiabético da carambola: 16 atribuem o efeito às folhas (Fo), quatro à raiz (Rz) e seis à fruta (Fr); três relatam efeito nefrotóxico da fruta. Os estudos com extratos hidroalcoólico (EHAFo_*Ac*) e alcoólico liofilizados das folhas da planta apresentaram efeito anti-hiperglicemiante e hipoglicemiante, através das vias oral e intragástrica. Alguns textos citam que a redução da glicemia, pelo extrato, pode ter sido intensificada pela síntese de glicogênio e lactato. Resultados anti-hiperglicemiantes são dose-dependentes. O EHAFo_*Ac* liofilizado, em animais diabéticos tipo 1, não apresentou redução da hiperglicemia e nem corrigiu a poliúria e glicosúria. O extrato hidroalcoólico da raiz (EHARz_*Ac*) foi hipoglicemiante em jejum; melhorou a sensibilidade à insulina; reduziu os níveis de triglicerídeos, colesterol total, ácidos graxos livres e a apoptose das células β pancreáticas. Esse efeito hipoglicêmico relaciona-se à atenuação da lipotoxicidade e lipogênese. A ingestão do suco ou da fruta *in natura* por diabéticos elevou a creatinina sérica, diminuiu a taxa de filtração glomerular e obstruiu túbulos renais por oxalato de cálcio (CaC_2O_4);havendo náusea, vômito e desconforto abdominal; fraqueza e letargia permaneceram por mais de 10 dias. Isso caracteriza nefrotoxicidade por CaC_2O_4. Em conclusão, os extratos mostraram potenciais anti-hiperglicêmico e hipoglicêmico. A fruta deve ser consumida com cautela e os nefropáticos e diabéticos não devem ingeri-la, por ser nefrotóxica. Esses efeitos devem ser melhor elucidados.

PALAVRAS - CHAVE: Extrato; Hipoglicêmico; Anti-Hiperglicêmico; Nefropático; Toxicidade

POTENTIAL FOR USE OF THE *Averrhoa carambola* L. FOR DIABETES

ABSTRACT: Integrated therapies, including herbal medicines, can be used to control diabetes once they are effective and safe. This communication summarizes studies that reveal antidiabetic and related effects. The study is based on texts retrieved from Google Scholar searches carried out from September 2015 to May 2016, according to Rieder & Rodrigues (2012) and considering four categories and their subcategories through the keywords "scientific name of plant species," "diabetes or similar," and "abstract." The recoveries fed the database. The results give rise to 26 texts that report the antidiabetic effect of star fruit: 16 texts attribute the effect to the leaves, four to the root, and six to the fruit; and three texts report the nephrotoxic effect of the fruit. Studies with freeze-dried hydroalcoholic (HALE) and alcoholic leaf extracts showed anti-hyperglycemic and hypoglycemic effects by oral and intragastric routes. Some texts mention that a reduction of glycemia by the extract may have been intensified by the synthesis of glycogen and lactate. Anti-hyperglycemic results are dose-dependent. The freeze-dried HALE showed no reduction in hyperglycemia nor corrected polyuria and glycosuria in type 1 diabetic animals. The hydroalcoholic root extract (HARE) was hypoglycemic under fasting; improved insulin sensitivity; and reduced levels of triglycerides, total cholesterol, free fatty acids, and apoptosis of pancreatic β cells. This hypoglycemic effect is related to the attenuation of lipotoxicity and lipogenesis. Ingestion of juice or fresh fruit by diabetics caused an increase in serum creatinine, decreased glomerular filtration rate, and obstruction of renal tubules by calcium oxalate (CaC_2O_4). Nausea, vomiting, and abdominal discomfort were also observed. Weakness and lethargy remained for more than 10 days. It characterizes nephrotoxicity by CaC_2O_4. The extracts showed anti-hyperglycemic and hypoglycemic potentials. The fruit should be consumed with caution and nephropathics and diabetics should not eat it, as it is nephrotoxic. These effects must be better elucidated.
KEYWORDS: Extract; Hypoglycemic; Anti-hyperglycemic; Nephropathic; Toxicity.
SUPPORT: FLOBIO: Plamedia IV, CNPq–Bolsa IC; Unemat/PRPPG, Campus Cáceres, Medicina.

POTENCIAL DE USO DE LA *Averrhoa carambola* L. PARA LA DIABETES

RESUMEN: Para el control de la diabetes, se puede utilizar terapias integradas, incluso fitoterápicos, siempre que sean eficaces y seguras. Esta comunicación sintetiza estudios que revelan efectos antidiabéticos y relacionados. Este trabajo se basa en textos recuperados en búsquedas en Google Académico, según Rieder y Rodrigues (2012), entre septiembre de 2015 y mayo de 2016, de cuatro categorías y sus subcategorías que utilizan las palabras clave: "nome científico da planta" [nombre científico de la planta], "diabetes ou similar" [diabetes o similar] y "abstract" [resumen]. Las recuperaciones alimentaron la base de datos. Los resultados indican 26 textos que relatan el efecto antidiabético del carambolo: 16 atribuyen el efecto a las hojas, cuatro a la raíz y seis a la fruta; tres relatan el efecto nefrotóxico de la fruta. Los estudios con extractos hidroalcohólico (EHAF) y alcohólico liofilizados de las hojas de la planta presentaron efecto anti-hiperglicemiante e hipoglicemiante, por vías oral e intragástrica. Algunos textos informan que la reducción de la glicemia, debido al extracto, puede haber

sido intensificada por la síntesis de glucógeno y lactato. Resultados anti-hiperglicemiantes son dosis dependientes. El EHAF liofilizado, en animales diabéticos tipo 1, no produjo la reducción de la hiperglicemia ni corrigió la poliuria o la glucosuria. El extracto hidroalcohólico de la raíz (EHAR) fue hipoglicemiante en ayunas; mejoró la sensibilidad a la insulina; redujo los niveles de triglicéridos, colesterol total, ácidos grasos libres y la apoptosis de las células β pancreáticas. Ese efecto hipoglicémico está relacionado con la atenuación de la lipotoxicidad y de la lipogénesis. La ingesta del jugo natural de la fruta por diabéticos causó el aumento de la creatinina sérica, la disminución de la tasa de filtración glomerular y obstrucción de los túbulos renales por oxalato de calcio (CaC_2O_4). También hubo nauseas, vómito y malestar abdominal. La debilidad y la letargia duraron más de 10 días. Eso caracteriza la nefrotoxicidad por CaC_2O_4. Los extractos mostraron potenciales anti-hiperglicémico e hipoglicémico. Se debe consumir la fruta y los nefropáticos con cautela, y los diabéticos no deben ingerirla, por ser nefrotóxica. Hay que dilucidar mejor esos efectos.
PALABRAS CLAVE*:* Extracto; Hipoglucemiante; Antihiperglucémico; Nefropático; Toxicidad.

1 I INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Pan-americana de Saúde (OPAS) (2020) o dia 14 de novembro foi instituído como o Dia Mundial do Combate ao Diabetes. O Diabetes Mellitus (DM) desregula o metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, alterando os níveis de glicose na corrente sanguínea. Os principais diabetes são: tipo 1, de origem autoimune; e o tipo 2, um distúrbio multifatorial complexo, que se caracteriza pela resistência periférica à insulina (RIEDER & GUARIM NETO, 2012; CAVALCANTI *et al.*, 2018); e gestacional (RIEDER & GUARIM NETO, 2012). No Brasil, em 2020, estimava-se que nove milhões de pessoas recepcionadas na Atenção Primária teriam DM, enquanto que o número de internações por diabetes, em 2019, foi 136 mil, gerando um custo de R$ 98 milhões de reais aos cofres públicos (BRASIL, 2020). A mortalidade por diabetes cresce a cada ano – em 2018, foram 65 mil óbitos – agravando-se assim o problema de saúde pública. Segundo essa mesma fonte, juntamente com a medicina convencional, as terapias aplicadas têm incluído muitas espécies de plantas etnofarmacologicamente ou experimentalmente e, entre elas está a carambola (*Averrhoa carambola*), por exemplo, usada para chás.

No controle do diabetes, podem ser adotadas Práticas Integradas e Complementares em Saúde (PICS), incluindo fitoterápicos, com comprovação de eficácia e segurança. Telesi Junior (2016) menciona que as PICS permitem mostrar que é possível implementar outras práticas de saúde, além das convencionais;, participar desse processo revelará outras formas de aprender, praticar e cuidar da saúde. Propicia gerar novos espaços, mesmo que inicialmente pequenos, para a produção de práticas alternativas de saúde.

Silva *et al.* (2021), em seus estudos, constataram que importante parcela dos atendidos pelo serviço de saúde, em um município de Minas Gerais, usam regularmente, pelo menos, uma das PICS. Os autores dizem que existe demanda em utilizar tais práticas de modo complementar à terapia tradicional, desde que sejam indicadas por profissional

de saúde. Ressaltam, no entanto, que, apesar de muitos profissionais demonstrarem interesse, há necessidade de,

> [...] intervenções que favoreçam a construção e consolidação sistematizada das PICS de modo participativo, como uma proposição de política municipal de saúde, com participação ativa de usuários, profissionais de saúde, e instituições educacionais (SILVA, ***et al.***, 2020, p. 7).

Os resultados do presente trabalho subsidiam à PICS com conhecimentos adicionais e, em especial, na alternativa fitoterápica e; sintetizam estudos que revelam efeitos antidiabéticos encontrados por pesquisas científicas, com eficácia e segurança relacionadas.

Busca-se, assim, retratar a planta *Averrhoa carambola* L**.** quanto ao seu potencial e riscos, quando usada popularmente e/ou em PICS, no controle do diabetes.

2 I MATERIAL E MÉTODOS

O trabalho foi desenvolvido na Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT), Campus Universitário "Jane Vanini" de Cáceres, Mato Grosso (MT), Brasil, por equipe do Grupo de Pesquisa Estudo da Flora Bioativa em Mato Grosso (FLOBIO) do CNPq/UNEMAT e por ocasião executiva do Projeto Estudo de Plantas Medicinais usadas para Diabetes (PLAMED).

O estudo utiliza textos recuperados no Google acadêmico (GA), com base em metodologia definida por Rieder & Rodrigues (2012; 2017). Foram realizadas buscas online entre set 2015 e maio 2016, conforme categorias e suas subcategorias adotadas para atender os objetivos. Foram inseridas palavras-chave no recurso de pesquisa do GA: "nome científico da planta", "diabetes ou similar" e "abstract". Também foi utilizado como fonte o livro "Saúde e ambiente: plantas medicinais utilizadas para controle de diabetes em Mato Grosso", de Rieder & Guarim Neto (2012). As recuperações ajudaram a alimentar o banco de dados, especialmente estruturado, para os fins e objetivos do projeto. Nesse trabalho as abordagens quantificam, qualificam, analisam, interpretam, discutem e sistematizam os dados e informações de interesse, com destaque, nas conclusões das publicações recuperadas. Um resumo desse tema foi apresentado (24-27 out 2016) na Universidade do Vale do Itajaí (Univali), em Itajaí-SC, no VIII Simpósio Ibero-americano de Plantas Medicinais e III Simpósio Ibero-americano de Investigação em Câncer e publicado na Revista Infarma (v.29, supl. 3, 2017), (CECHINEL FILHO, 2017).

3 I RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 Considerações Iniciais

No estudo, foram recuperados 26 textos, que relatam o efeito antidiabético da

carambola: 16 atribuem o efeito às folhas, quatro à raiz e seis à fruta; três relatam o efeito nefrotóxico da fruta da planta (*A. carambola).*

Embora poucos estudos não conseguiram provar eficácia, a maioria das investigações científicas com diferentes extratos e de distintas partes da planta, administrados por meio de vias oral e intragástrica, demonstra efeito anti-hiperglicemiante e hipoglicemiante (83,3%). Também apresentam resultados que abordam nefropatias, toxicidade, outras ações e, fitoquímica e bioatividade. Os resultados da pesquisa foram detalhados por material vegetal usado à elaboração dos extratos testados, revelando aqueles com e sem efeito, como apresentados, a seguir:

3.2 Ação Hipoglicemiante

a) Extrato foliar

a.1) com efeito

Ferreira *et al.* (2008) verificaram, em seus estudos, um efeito hipoglicemiante, proporcionado pelo extrato foliar da carambola. Eles declaram que a reputação popular da carambola em reduzir a glicemia confirmou-se, uma vez que houve redução da glicemia de jejum, promovida pelo tratamento com extrato hidroalcoólico de folhas de *A. carambola*. Acreditam que este efeito não foi mediado pela inibição da gliconeogênese hepática e/ou aumento da captação de glicose pelos músculos.

a.2) sem efeito

Os estudos de Gonçalves *et al.* (2009) revelam que o extrato hidroalcoólico de *A. carambola*, na dose de 800 mg/Kg de peso corporal, não apresentou atividade hipoglicemiante. Em um ensaio, o extrato bruto hidroalcoólico das folhas de *A. carambola* não apresentou atividades hipoglicemiante e anti-hiperglicemiante, bem como não corrigiu os sinais fisiopatológicos do diabetes (poliúria, glicosúria, intolerância à glicose, hiperglicemia).

b) Extrato da Fruta

b.1) com efeito

O extrato isolado do bagaço das frutas de carambola (*A. carambola*) produz efeito sobre a glicemia, segundo Chau *et al.* (2004).

c) Extrato da Raiz

c.1) com efeito

Conforme Huang & Huang (2009) e Wen *et al.* (2012), os extratos alcoólicos da raiz de *A. carambola* podem aliviar a peroxidação lipídica e apresentar efeito hipoglicemiante significativo em camundongos diabéticos induzidos por STZ. Para os pesquisadores, esses extratos podem ser agentes hipoglicemiantes com potencial na terapia do diabetes e suas complicações.

d) Etnoconhecimento

Borges *et al.* (2008) revelam que um número diverso de espécies (65) vegetais

são usadas em comunidades tradicionais. Dessas apenas cincos tinham comprovação científica dos seus efeitos hipoglicemiantes, quais sejam: *Arctium minus* (Hill) Bernh.*, Allium sativum* L.*, Baccharis trimera* DC*, Bauhinia forficata* Link. *e Anacardium occidentale* L.. Nesse sentido, é necessário intensificar estudos para identificar princípios ativos, eficácia e segurança para todas as plantas em uso popular.

3.3 Ação na Hiperglicemia

a) Extrato foliar

a.1) com efeito

O fitoterápico Glico-Vitae® (GV), feito de folhas de carambola, indicado no tratamento do diabetes melitus não-insulino dependente, através de um extrato liofilizado, via intragástrica, foi avaliado, conforme Provasi *et al.* (2005) com uma manifestação de atividade anti-hiperglicemiante, a partir da dose de 30 mg/Kg de peso corpóreo.

Segundo pesquisas realizadas por Cazarolli *et al.* (2012), *A. carambola* deve ser considerada um potente agente anti-hiperglicêmico como secretagogo de insulina e com propriedades miméticas de insulina, sendo um adjuvante atraente para o tratamento de pacientes diabéticos no futuro.

O composto “apigenina-6-C-(2’’-O-alfa-L-rhamnopiranosil)-beta-L-fucopiranosideo”, extraído de folhas da carambola, tem um efeito agudo na redução da glicose no sangue em ratos diabéticos e estimula a secreção de insulina induzida por glicose, após tratamento oral em ratos hiperglicêmicos. (CAZAROLLI *et al*, 2009).

Extratos das folhas de carambola reduziram os níveis de glicose sérica em camundongos hiperglicêmicos (SHAHREEN *et al.*, 2012). A literatura sugere que a redução dos níveis de glicose sérica por um extrato de planta pode resultar de: estímulo da secreção pancreática de insulina; aumento da captação de glicose (NYUNAI *et al.,* 2009; FARJOU *et al.,* 1987); inibição da absorção de glicose no intestino, reduzindo assim a presença de glicose no soro (BHOWMIK *et al.,* 2009).

a.2) sem efeito

O extrato hidroalcoólico de *A. carambola*, na dose de 800 mg/Kg de peso corporal, não apresentou atividade antihiperglicemiante (GONÇALVES *et al.* 2008).

b) Extrato da Raiz

b.1) com efeito

O extrato da raiz de *A. carambola* (EACR) desempenha um papel hiperglicêmico eficaz, o que está associado à melhoria das funções metabólicas e à inibição da apoptose no tecido pancreático (XU *et al.,* 2014).

3.4 Ação Nefropática

a) Folhas

Provasi *et al.* (2001) sugerem, com base na literatura, que o extrato aquoso foliar de *A. carambola* seja contraindicado a pacientes portadores de nefropatias, embora, em

testes, não tenha revelado toxicidade hepática aguda.

b) Frutas

Pessoas com problemas renais não devem consumir a fruta da carambola, devido ao risco de intoxicação, com a possibilidade de levar 40% à morte (OLIVEIRA *et al.*, 2010). Chang *et al.* (2000) relatam que 20 pacientes, nos últimos 10 anos estudados, foram submetidos à diálise, após ingerirem frutas ou suco de *A. carambola* e terem desenvolvido sintomas clínicos de nefrotoxicidade (dormência nos membros, fraqueza muscular, soluços, consciência perturbada, apreensão). Destes 20 pacientes, oito morreram em um período de cinco dias a contar do início da hemodiálise. Pacientes, com insuficiência renal, podem revelar soluço incoercível, mal-estar, náuseas e vômitos, agitação psicomotora, confusão mental, convulsão, agravamento da função renal e, por fim, expressivo índice de óbito, mesmo com hemodiálise (MOREIRA *et al.*, 2010; MOYSÉS NETO *et al.*, 2004).

c) Raiz

Zheng *et al.* (2013) sugerem que o DMDD (2-dodecyl-6-methoxycyclohexa-2,5-diene-1,4-dione), isolado de raízes de *A. carambola*, pode inibir a progressão da nefropatia diabética e, ainda, ser um agente terapêutico para regular vários alvos farmacológicos para tratar ou prevenir a nefropatia diabética.

3.5 Outras ações

a) Folhas

Vasconcelos *et al.* (2005) verificaram que o extrato de folhas de *A. carambola* promove, de forma dose-dependente, a diminuição da contratilidade cardíaca em átrios de cobaias. A força atrial se recuperou prontamente com a lavagem das concentrações ativas testadas. Entre os extratos testados (bruto, metanólico, etanólico, aquoso e acético), o aquoso foi o mais potente. Isso sugere que os componentes ativos são solúveis em água e, na escala de polaridade, são polares. O extrato aquoso foliar da carambola deprime fortemente a frequência cardíaca e a força contrátil miocárdica. Esta atividade provavelmente envolve os canais de Ca2 + tipo L, que pode explicar o mecanismo de ação dessa planta no miocárdio atrial de mamíferos.

b) Frutas

Santos *et al.* (2010) mencionam que a pectina, derivada da fruta carambola, tem um efeito hipolipemiante sobre o colesterol, triglicerídeos, VLDL e LDL no soro de ratos.

c) Raiz

Huang & Huang (2009) e Wen *et al.* (2012) mencionam que o extrato etanólico de raízes de *A. carambola* podem aliviar a peroxidação lipídica

3.6 Toxicidade

a) Extrato foliar

a.1) com efeito

O extrato hidroalcoólico de folhas de *A. carambola* demonstrou toxicidade subcrônica

e aguda relativamente baixa em ratos e camundongos (PESSOA *et al.*, 2013).

Moresco *et al.* (2012) isolaram compostos (inclusive glicosil flavona 3) de folhas de *A. carambola* que apresentaram alta toxicidade contra *Artemia salina*.

a.1) sem efeito

Provasi *et al.* (2008) mencionam que o extrato foliar liofilizado de *A. carambola*, via intragástrica, revelou ausência de toxicidade hepática aguda.

b) Extrato de frutas

b.1) com efeito

Abeysekera *et al.* (2015) apresentam relatos de dois casos de manifestação de toxicidade da carambola, causando lesão renal aguda e doença renal crônica.

c) Etnoconhecimento

Oliveira *et al.* (2015) alertam que apenas determinadas plantas medicinais possuem corroboração científica, mas outras não. Muitas plantas apresentam apenas comprovação empírica, necessitando de estudos científicos quanto a sua eficácia e toxicidade.

d) Lembretes gerais

Em seus estudos, Saghir *et al.* (2013) reivindicam mais pesquisas sobre os constituintes ativos de *A. carambola*, focando em suas relações estrutura-atividade, mecanismos de ação, farmacocinética e toxicidade para sustentar o desenvolvimento de derivados terapêuticos eficazes e seguros.

Genericamente, nos estudos sobre plantas medicinais, a toxicidade também deve ser melhor explicada (MARWAT *et al.*, 2014).

3.7 Fitoquímica e Bioatividade

a) Folhas

O extrato hidroalcoólico de folhas de *A. carambola* (HELAC) contém triterpenóides, taninos, aminas biogênicas, aminoácidos (Provasi *et al.*, 2001; Provasi *et al.*, 2008) e milhares de outros compostos, entre os quais, no futuro, deverá ser isolamento o agente hipoglicemiante (Ferreira *et al.* 2008).

Vasconcelos *et al.* (2005) deduziram que há presença de agentes cardioativos, em extratos de folhas de carambola, sendo estes solúveis em água e polares (escala de polaridade). Ccuja ação, provavelmente, envolve os canais de Ca2 + tipo L, afetando o miocárdio atrial de mamíferos.

Conforme Cazarolli *et al.* (2009), a apigenina-6-C-(2″-O-α-l-ramnopiranosil) -β-l-fucopiranosídeo é um agente fitoquímico hipoglicemiante, encontrado em *A. carambola*..É esstimulador da secreção de insulina e da captação de 14C-glicose. Essa captação de glicose foi anulada por inibidores da: fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K); da proteína quinase C (PKC); proteína quinase (MEK); cicloheximida, da síntese de proteinase; colchicina, um agente de despolimerização de microtúbulos. Esses resultados sugerem que o flavonóide pode ter um duplo alvo de ação, como secretagogo de insulina e também como agente

mimético de insulina.

Moresco *et al.* (2012) encontraram, em extratos de folhas de *A. carambola,* glicosil flavona 3, pela primeira vez, e verificaram que os compostos isolados apresentaram bioatividade importante.

b) Raiz

Estudos de Wen *et al.* (2012) revelam nove glicosídeos fenólicos e seis lignanas quirais que ainda não haviam sido isolados e identificados previamente do extrato n-Butanólico da raiz de *A. carambola*. Os compostos 6 (418,9 mg) e 7 (534,7 mg) [(+)-lyoniresinol 3α-O-β-D-glucopyranoside (6), (–)-lyoniresinol 3α-O-β-D-glucopyranoside (7)], como os principais ingredientes químicos do extrato de n-BuOH, podem desempenhar um papel fundamental no efeito antidiabético observado. Os compostos glicosídeos fenólicos e lignanas quirais, isolados no extrato Butanol da raiz de *A. carambola* L. foram: 3,4,5-trimetoxifenol-1-O-β-D-glucopiranosideo (1), benzil-1-O-β-D-glucopiranosideo (2), (+)-5'-metoxiisolariciresinol 3α-O-β-D-glucopiranosideo (3), (+)-isolariciresinol 3α-O-β-D-glucopiranosideo (4), koaburasideo (5), (+)- lioniresinol 3α-O-β-D- glucopiranosideo (6), (–)-lioniresinol 3α-O-β-D- glucopiranosideo (7), (–)-5'--metoxiisolariciresinol 3α-O-β-D-glucopiranosideo (8), (–)-isolariciresinol 3α-O-β- D- glucopiranosideo (9), 3,5-dimetoxi-4-hidroxifenil 1-O-β-apiofuranosil (1''⟶ 6')-O-β- D- glucopiranosideo (10), 3,4,5-trimetoxifenil 1-O-β-apiofuranosil (1''⟶ 6')-β- glucopiranosideo (11), metoxihidroquinone-4-β-D-glucopiranosideo (12), (2S)-2-O-β-D-glucopiranosil- 2-hidroxifeni ácido acético (13), 3-hidroxi-4-metoxfenol 1-O-β-D-apiofuranosil-(1''⟶6')-O-β-D- glucopiranosideo (14) and 4-hidroxi-3-metoxifenol 1-O-β-Dapiofuranosil-(1''⟶6')-O-β-D- glucopiranosideo (15).

Conforme Zheng *et al.* (2013), o DMDD (2 dodecyl-6-methoxycyclohexa-2,5-diene-1,4-dione), isolado da raiz de *A. carambola*, é um agente terapêutico para regular vários alvos farmacológicos, inclusive, para tratar ou prevenir a nefropatia diabética.

4 I CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

A maioria dos estudos com extratos hidroalcoólico e alcoólico liofilizados das folhas da planta apresentaram efeito anti-hiperglicemiante e hipoglicemiante, por vias oral e intragástrica, a seguir detalhados.

Efeitos anti-hiperglicemiantes mostraram ser dose-dependentes.

Há textos sugerindo que a redução da glicemia, pelo extrato, estaria intensificada pela síntese de glicogênio e lactato.

O extrato hidroalcoólico liofilizado de folhas, em animais diabéticos tipo 1, não apresentou redução da hiperglicemia e nem corrigiu a poliúria e glicosúria. O extrato hidroalcoólico da raiz foi hipoglicemiante em jejum; melhorou a sensibilidade à insulina; reduziu os níveis de triglicerídeos, colesterol total, ácidos graxos livres e a apoptose das células β pancreáticas.

O efeito hipoglicêmico pode estar relacionado à atenuação da lipotoxicidade e lipogênese.

A ingestão do suco ou da fruta in natura por diabéticos causou elevação da creatinina sérica, diminuição da taxa de filtração glomerular e obstrução dos túbulos renais por oxalato de cálcio (CaC2O4). Houve também náusea, vômito e desconforto abdominal. Fraqueza e letargia permaneceram por mais de 10 dias. Isso caracteriza nefrotoxicidade por CaC2O4.

Conclui-se que os extratos de *A. carambola* mostraram potenciais anti-hiperglicêmico e hipoglicêmico, embora alguns ensaios não tenham conseguido provar estes efeitos. Em relação à fruta, publicações alertam que ela deve ser consumida com cautela e, os nefropáticos e diabéticos não devem ingeri-la, por ser nefrotóxica. Ressalta-se, no entanto, que esses efeitos devem ser melhor elucidados

APOIO:

Grupo FLOBIO (Equipe Plamedia IV); CNPq–Bolsa IC; UNEMAT–PRPPG; Campus Universitário de Cáceres; Faculdade de Medicina**.**

REFERÊNCIAS

ABEYSEKERA, R.A. *et al..* Star fruit toxicity: a cause of both acute kidney injury and chronic kidney disease: a report of two cases. **BMC Res**., v. 8, n. 1, p. 1-4, 2015.

BHOWMIK, A. *et al..* Studies on the antidiabetic effects of *Mangifera indica* stem-barks and leaves on nondiabetic, type 1 and 2 diabetic model rats. **Bangladesh J. Pharmacol.**, v. 4, n. 2, p. 110-114, 2009.

BORGES, K.B. *et al.* Diabetes – utilização de plantas medicinais como forma opcional de tratamento. **Rev. eletronica farm**, v. 5, n. 2, p. 12-20, 2008.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Pacientes com diabetes contam com investimentos e cuidados no SUS**. 2020. Disponível em: https://aps.saude.gov.br/noticia/

CAVALCANTI, J. *et al..* A review on the hypoglycemic effect of the leaf tea of *Averrhoa carambola*. **SciForum: Mol2Net**, v. 2, n. 14, p. 1-3, 2016. **ISSN**:2624-5078,https://pdfs.semanticscholar.org/c2ef/a39c74de45f60038a4db51480a016bb5fa78.pdf. (MOL2NET-02,).

CAZAROLLI, L.H. *et al..* Anti-hyperglycemic action of apigenin-6-C-β-fucopyranoside from *A. carambola*. **Fitoterapia**, v. 83, n. 7, p. 1176-1183, 2012.

CAZAROLLI, L.H. *et al..* Mechanism of action of the stimulatory effect of apigenin-6-C-(2 ″-O-α-L-rhamnopyranosyl)-β-L-fucopyranoside on 14 C-glucose uptake. **Chem. Biol. Interact.**, v. 179, n. 2, p. 407-412, 2009.

CECHINEL FILHO, V. *et al..* RESUMOS DO VIII EDIÇÃO DO SIMPÓSIO IBEROAMERICANO DE PLANTAS MEDICINAIS E DO III SIMPÓSIO IBEROAMERICANO DE INVESTIGAÇÃO EM CÂNCER. **Infarma.**, [S.l.], v. 29, p. 321-691, aug. 2017. ISSN 2318-9312. Disponível-em: http://revistas.cff.org.br/

CHANG, J-M. *et al..* Fatal outcome after ingestion of start fruit (*Averrhoa carambola*) in uremic patients. **Am. J. Kidney Dis**, v. 35, n. 2, p. 189-193, 2000.

CHAU, C.F; CHEN, C.H; LIN, C.Y.. Insoluble fiber-rich fractions derived from *A. carambola*: hypoglycemic effects determined by in vitro methods ***[J]***. ***Lebensm-WissU-Technol.***, v. 37, n. 3, p. 331 - 335. 2004.

DASGUPTA, P.; CHAKRABORTY, P.; BALA, N.N. *Averrhoa carambola*: an updated review. **Int J Pharma Res Rev** , v. 2, n. 7, p. 54-63, 2013.

DE OLIVEIRA, A.T.S. *et al..* Diabetes, cancer e hipertensão: tratamento auxiliar com plantas medicinais usadas por populares em MATO GROSSO. **Semana da Enfermagem da AJES**. Juína, p. 1-17, 2015. ISSN 2446 8401

FARJOU, I.B.; AL-ANI, M.; GUIRGOS, S.V. Lowering of blood glucose in diabetic rabbits by Artemisia extract. **J Faculty Med Univ Baghdad**, v. 29, p. 137-1, 1987.

FERREIRA, E.B. *et al..* Hypoglycemic effect of the hydroalcoholic extract of leaves of *A. carambola* L.(Oxalidaceae). **Rev Bras Farmacogn.**, v. 18, n. 3, p. 339-343, 2008.

GONÇALVES, S.T. *et al..* Avaliação das atividades hipoglicemiante e anti-hiperglicemiante do extrato hidroalcóolico das folhas da *A. carambola* L.(Oxalidaceae) em modelos experimentais de hiperglicemia. **Acta sci., Health sci**, v. 27, n. 1, p. 49-55, 2008.

HUANG, G.H.; HUANG, R.B. Effects of alcoholic extracts of *A. carambola* L. root on blood glucose level and lipid peroxidation in diabetic mice. Lishizhen **Med. Mater. Med. Res**, v. 20, p. 2730-2731, 2009.

MARWAT, S.K. *et al..* Useful ethnophytomedicinal recipes of angiosperms used against diabetes in South East Asian Countries (India, Pakistan & Sri Lanka). **Pak. J. Pharm. Sci.**, v. 27, n. 5, p. 1333-1358, 2014.

MOREIRA, F.G. *et al..* Intoxicação por carambola em paciente com insuficiência renal crônica: relato de caso. **Rev*. Bras. Ter. Intensiva***. v. 22, n.4, p. 395-398, 2010.

MORESCO, H.H. *et al..* Chemical constituents and evaluation of the toxic and antioxidant activities of *A. carambola* leaves. **Rev Bras Farmacogn.**, v. 22, n. 2, p. 319-324, 2012.

MOYSÉS NETO, M. *et al..* Intoxicação por carambola (*A. carambola*) em quatro pacientes renais crônicos pré-dialíticos e revisão da literatura. ***J. Bras. Nefrol***.; v. 26, n. 4, p. 228-232. 2004.

NYUNAÏ, N. *et al..* Hypoglycaemic and antihyperglycaemic activity of Ageratum conyzoides L. in rats. **Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.**, v. 6, n. 2, 2009.

OLIVEIRA, D.G.; GUERRA, W.L.; DIAS, S.B.. Percepção do portador de insuficiência renal crônica acerca da prevenção da doença. Ipatinga: Unileste-MG, **Rev. enferm. integr.** v. 3, n. 2, p. :519-532, 2010.

Organização Pan-americana de Saúde. Organização Mundial da Saúde – OMS. **Dia mundial do Diabetes**. 2020. Disponível em: https://www.paho.org/bra/

PESSOA, D.L.R. *et al..* Acute and sub-chronic pre-clinical toxicological study of *Averrhoa carambola* L.(Oxalidaceae). **Afr. j. biotechnol.**, v. 12, n. 40,. pp. 5917-5925, 2013

PROVASI, M. *et al..* Avaliação da toxicidade e do potencial antihiperglicemiante da *Averrhoa carambola* L.(Oxalidaceae).**Acta sci., Health sci**, v. 23, p. 665-669, 2001.

PROVASI, M. *et al..* Efeito do extrato bruto hidroalcoólico e de frações de folhas da *A. carambola* L.(Oxalidaceae) no metabolismo glicêmico de ratos Wistar. **Acta sci., Health sci**, v. 27, n. 1, p. 45-48, 2005.

RIEDER, A. & GUARIM NETO, G.. **Saúde e ambiente**: plantas medicinais utilizadas para controle de diabetes em Mato Grosso, Brasil. Cáceres: UNEMAT Editora, 2012. 97 p.

RIEDER, A., RODRIGUES, F.A.C.. **Recovery and filtering of texts on health and environment through the internet search mechanisms**. Cáceres: UNEMAT, 25 p., 2012.

RIEDER, A.; RODRIGUES, F.A.C.. Online retrieval of documents on medicinal plants for diabetes therapy. Abstracts. PHYTOPHARM 2017 **Текст научной статьи по специальности «*Биологические науки*». Obz. kiln. jarmacol. lek. ter.** [**Rev.clin. pharmacol. drug ther.**] vol. 15/2017/supplement 1, p. 56-57, 2017. https://cyberleninka.ru/article/n/online-retrieval-of-documents-on-medicinal-plants-for-diabetes-therapy

SAGHIR, S. *et al..* Star fruit (*A. carambola* L.): From traditional uses to pharmacological activities. **Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat,** v. 12, n. 3, p. 209 – 219, 2013.

SANTOS, R.V. *et al..* Effect of pectin derived from *A. carambola* L.(Carambola) in the lipid profile of Sprague-Dawley rats.**The steth**, v. 4, 2010

SHAHREEN, S. *et al..* Antihyperglycemic activities of leaves of three edible fruit plants (*A. carambola*, Ficus hispida and Syzygium samarangense) of Bangladesh. **Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.,** v. 9, n. 2, p. 287-291, 2012.

SILVA P.A.M. *et al..* Práticas integrativas e complementares em saúde: possibilidades para o cuidado integral. **Rev. Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 1, p. e5087, 7 jan. 2021.

TELESI JUNIOR, E.. Práticas integrativas e complementares em saúde, uma nova eficácia para o SUS. **Estud. av.**, São Paulo , v. 30, n. 86, p. 99-112, Apr. 2016 Available from <http://www.scielo.br/ https://doi.org/10.1590/S0103-40142016.00100007.

VASCONCELOS, C.M.L. *et al..* Negative inotropic and chronotropic effects on the guinea pig atrium of extracts obtained from *A. carambola* L. leaves. **Braz j med biol res**, v. 38, n. 7, p. 1113-1122, 2005.

WEN, Q. *et al..* Phenolic and lignan glycosides from the butanol extract of *A. carambola* L. root. **Molecules**, v. 17, n. 10, p. 12330-12340, 2012.

XU, X. *et al..* Protective Effects of Total Extracts of *A. carambola* L.(Oxalidaceae) Roots on Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. **Cell. Physiol. Biochem.**, v. 33, n. 5, p. 1272-1282, 2014.

ZHENG, N. *et al.*. Effect of 2-dodecyl-6-methoxycyclohexa-2, 5-diene-1, 4-dione, isolated from *A. carambola* L.(Oxalidaceae) roots, on advanced glycation end-product mediated renal injury in type 2 diabetic KKAy mice. **Toxicol. Lett.**, v. 219, n. 1, p. 77-84, 2013.

AUTORIZAÇÕES/RECONHECIMENTO

Nós, autores, abaixo assinados, ao submeter o trabalho à Atena Editora para fins de sua publicação, declaramos ser responsáveis pelo conteúdo deste trabalho por nós gerado e, informamos não haver conflito de interesse.

Cáceres (MT), 5 fev 2021

Arno Rieder | Thais de Miranda Leal | Tatiane Gomes Almeida

CAPÍTULO 3

AÇÃO ANTIOXIDANTE DO SUCO DE UVA INTEGRAL: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Data de aceite: 01/03/2021
Data de submissão: 05/02/2021

Glauciene Guimarães Rosa
Centro Universitário de Goiânia – UNICEUG
Goiânia – GO
http://lattes.cnpq.br/1653892821882346

Mariana Gomes Pinheiro França
Centro Universitário de Goiânia – UNICEUG
Goiânia – GO
http://lattes.cnpq.br/3130033348691372

Fábio Augusto Souza Azevedo
Universidade Federal de Goiás – UFG
Goiânia – GO
http://lattes.cnpq.br/9647701071867827

Fábio Silvestre Ataides
Centro Universitário de Goiânia – UNICEUG
Goiânia – GO
http://lattes.cnpq.br/9523959031041843

Thiago Levi Silva Oliveira
Centro Universitário de Goiânia – UNICEUG
Goiânia – GO
http://lattes.cnpq.br/7367072103244187

RESUMO: Os produtos naturais como as frutas, vegetais e hortaliças tem despertado atenção de pesquisadores pelos benefícios preventivos para saúde. Além disso, o conhecimento sobre estes recursos naturais de custos acessíveis tem crescido junto à população. A uva Vitis labrusca L., espécie mais utilizada para fabricações de sucos, é uma fruta com significativa presença de substâncias antioxidantes, assim como ocorre na Vitis rotundifolia que apesar de possuir baixa absorção intestinal e não ser recomendado seu uso in natura devido seu alto índice de acidez no fruto, os derivados desta fruta como suco de uva e vinho, são mais benéficos para o organismo. Essas substâncias antioxidantes que são representados pelos polifenóis, flavonoides e enzimas presentes neles, como superóxido dismutase, catalase, glutationa peroxidase, glutationa redutase e glutationa S-transferase atuam diretamente na diminuição dos danos causados pelo excesso de radicais livres, com ação neuroprotetoras, anti-inflamatórias, além de reduzir riscos de doenças cardiovasculares e neoplásicas. Portanto, devido sua maior aceitação no mercado, a utilização regular de sucos de uva, principalmente integrais, é importante, pois agem favorecendo a manutenção do equilíbrio oxidativo e consequentemente diminuindo os danos celulares causados pelo aumento de espécies químicas muito reativas, auxiliando na prevenção de algumas doenças. Dessa forma, uma ingestão rica em alimentos com efeito antioxidante como o suco de uva, que tem demostrado maior presença desses compostos bioativos, torna-se importante para a manutenção e melhora da qualidade de vida humana.

PALAVRAS - CHAVE: Palavras-chaves: Antioxidante. Suco de uva integral. Vitis labrusca. Resveratrol. Polifenois.

ANTIOXIDANT ACTION OF INTEGRAL GRAPE JUICE: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW

ABSTRACT: Natural products such as fruits, vegetables and vegetables have attracted the attention of researchers for their preventive health benefits. In addition, knowledge about these cost-effective natural resources has grown with the population. The grape Vitis labrusca L., the species most used for making juices, is a fruit with an expression of antioxidant substances, as it occurs in Vitis rotundifolia, which despite having low intestinal absorption and its use in natura is not recommended due to its high index of acidity in the fruit, the products of this fruit such as grape juice and wine, are more beneficial to the body. These antioxidant substances that are represented by the polyphenols, flavonoids and enzymes present in them, such as superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, glutathione reductase and glutathione S-transferase act directly in the reduction of inflammatory damage, in addition to reducing risks of cardiovascular and neoplastic diseases. Therefore, due to its greater acceptance in the market, the regular use of grape juices, especially whole grape juices, is important, since they favor the maintenance of the oxidative balance and consequently reduce the cellular damage caused by the increase of highly reactive related species, helping in prevention of some diseases. Thus, a rich intake of foods with antioxidant effects such as grape juice, which has shown a greater presence of these bioactive compounds, becomes important for maintaining and improving the quality of human life.
KEYWORDS: Antioxidant. Integral Grape juice. *Vitis labrusca*. Resveratrol. Polyphenols.

1 I INTRODUÇÃO

No mundo, mesmo com diferentes culturas e hábitos alimentares, os produtos naturais e seus derivados têm sido alvo de interesse devido à crescente busca por fontes saudáveis. Como são de fácil acesso e em geral de baixo custo, as substâncias presentes nestes produtos de origem vegetal são importantes alvos de estudo, com objetivo de determinar os benefícios e mecanismos de ação, principalmente na prevenção de doenças, (MARA et al., 2013).

Muitos compostos de origem vegetal destacam-se por suas atividades antioxidantes diminuindo danos celulares causados pelo estresse oxidativo, além de serem essenciais para o bom funcionamento do sistema imunológico. Assim, uma dieta rica em alimentos com esta propriedade é imprescindível para a manutenção de um bom estado de saúde. (MUSCOGIURI et al., 2020).

Entre esses compostos, destacam-se os polifenóis, que fazem parte de um grupo de substâncias derivadas do metabolismo secundário dos vegetais e que possuem funções importantes para o desenvolvimento desses organismos (MARA et al., 2013). Existem inúmeros estudos que relatam os benefícios desses compostos na dieta, como anti-carcinogênica, anti-mutagênica e anti-inflamatória, em decorrência da ação antioxidante (FRONTELA; CANALI; VIRGILI, 2010).

O estresse oxidativo é responsável por danos celulares, causado pelo desequilíbrio

entre a produção e eliminação de espécies reativas de oxigênio (ERO), que são um conjunto de moléculas geradas em alguns processos metabólicos, como a respiração celular, dos quais o oxigênio participa (MIGUEL; ÁLVAREZ-LÓPEZ, 2020; MICHEAL). Tais moléculas reativas, como O_2 e H_2O_2, podem causar danos diretos ao DNA celular, além de oxidarem aminoácidos e ácidos graxos inutilizando ou alterando suas funções no organismo. Sendo assim, a capacidade dos agentes fenólicos de reduzir esses agentes oxidantes explica o efeito anti-inflamatório nos organismos humanos (FRONTELA & CANALI & VIRGILI, 2010).

A uva (*Vitis* spp.) é uma fruta que além da sua importância econômica na produção de sucos e vinhos, destaca-se também, por ser a fruta com maior concentração de polifenóis na sua composição, como o resveratrol e antocianinas (CARPES et al., 2020), tendo em vista que os efeitos antioxidante da uva é notório, como grande potencial na diminuição dos danos oxidativos em organismos humanos relacionados a ingestão de derivados orgânicos desse produto (PERCHE et al., 2014).

As alterações fisiológicas no organismo, como envelhecimento e doenças relacionadas ao estresse oxidativo, podem ser retardadas através da ação dos antioxidantes que trazem a estabilidade química e reatividade dos radicais livres (AYVAZ, 2020). Os radicais livres abstraem o átomo de hidrogênio ativo do antioxidante, formando espécies inativas e radical inerte para a reação, esse radical ao ser estabilizado não tem capacidade de começar ou estender as reações de oxidação, sendo assim, os antioxidantes anulam ou retardam as alterações fisiológicas no organismo causadas pelos agentes oxidantes. Portanto, uma dieta que contenha alimentos ricos em antioxidantes, como a uva, torna-se essencial na garantia de uma vida mais saudável, atuando diretamente na qualidade de vida dos indivíduos que os consomem (FRIES et al., 2013).

Diante da relevância que os estudos têm alcançado sobre propriedades terapêuticas da uva, é importante realizar pesquisas sobre os benefícios antioxidante em derivados orgânicos. Com base no exposto, este trabalho de revisão bibliográfica tem como finalidade apresentar informações sobre os compostos naturais com potencial antioxidante com ação no organismo, benefícios para a saúde, além da contribuição do suco de uva integral para uma vida mais saudável através de seus compostos antioxidantes.

2 | MATERIAL E MÉTODOS

O trabalho desenvolvido seguiu os preceitos de um estudo exploratório, por meio de uma pesquisa bibliográfica, constituído por artigos científicos sobre a temática, encontrados nas bases de dados Pubmed, Scielo e *Science Direct*, publicados nos últimos 10 anos (2010-2020). Para a pesquisa aplicou-se os seguintes descritores: antioxidante, uva, resveratrol, polifenóis e suco de uva integral.

Para a seleção das fontes, foram consideradas como critério de inclusão, as bibliografias que abordassem a ação dos antioxidantes e consequentemente a temática.

A coleta de dados seguiu a seguinte premissa: Leitura exploratória de todo o material selecionado, com finalidade de verificar a importância da obra para o trabalho, leitura seletiva (leitura mais aprofundada nas partes que realmente interessam) e registro das informações extraídas (autores, ano, método, resultados e conclusões). As informações contidas nas fontes pesquisadas foram analisadas e discutidas a partir do referencial teórico relativo à temática do estudo.

3 I RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Radicais livres e Antioxidantes

Os radicais livres são espécies químicas instáveis que contém elétrons desemparelhados na camada de valência e com alto poder reativo, o que favorece sua reação com diversas outras moléculas. No organismo, são gerados a partir de mecanismos fisiológicos do metabolismo, por exemplo na mitocôndria, quando no processo de respiração celular, algumas moléculas de oxigênio são convertidas em ERO (Espécies Reativas de Oxigênio), que são radicais livres comuns no corpo humano. O acúmulo de radicais livres no organismo pode alterar as estruturas e funções fisiológicas, podendo desencadear doenças neurodegenerativas, envelhecimento precoce, infecções, inflamações e até mesmo câncer (OVIEDO-SOLÍS et al., 2018).

Dentre inúmeras funções, os antioxidantes destacam-se pelas atividades anti-inflamatórias, anti-mutagênicas e anti-carcinogênicas. Sendo assim, além de substâncias endógenas, a ingesta dessas substâncias através de frutas, vegetais, hortaliças ou seus derivados, ajuda na manutenção e qualidade de vida de quem consumir (ABRAHAMS et al., 2019).

Além disso, os antioxidantes endógenos estabelecem um equilíbrio entre a formação e eliminação de ERO e espécies reativas de nitrogênio (ERN) durante os processos metabólicos essenciais, neutralizando ou eliminando esses radicais livres, que, devido sua composição molecular, em grande quantidade, acaba sendo tóxico para o organismo (POLANSKI; SOARES; DE MENDONÇA CRUZ, 2016).

Parte significativa dos processos antioxidantes que ocorrem no organismo para a prevenção do estado de estresse oxidativo é proveniente da ação de enzimas, tais como, superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutationa peroxidase (GPx), glutationa redutase (GR) e glutationa S-transferase (GST). Dessa forma, é importante a abordagem de suas particularidades e mecanismos de ação no controle dos radicais livres no metabolismo humano (CASTILLO-CASTAÑEDA et al., 2016).

3.2 Metabólitos secundários na dieta com ação antioxidante

Outra forma pela qual ocorrem processos de controle oxidativo no metabolismo, além de mecanismos enzimáticos, são pelas defesas antioxidantes não

> enzimáticas entre elas, efeitos de substâncias exógenas provenientes da ingesta, principalmente alimentos naturais, tais como plantas e frutas, as quais possuem em seus metabólitos secundários características benéficas à saúde humana, como ações antioxidantes (BRGLEZ MOJZER et al., 2016).

Os metabólitos secundários são compostos orgânicos, divididos em três famílias, fenóis, esteróides e alcaloides; e que não estão ligados aos processos de crescimento, desenvolvimento e reprodução das plantas como ocorre nos metabólitos primários. No entanto, são de grande importância para a sobrevivência da planta pelo fato de atuarem como antibiótico, antifúngico e antivirais, protegendo-as assim de futuros patógenos (PAYO et al., 2011).

Estudos recomendam a ingesta de metabólitos secundários como os polifenóis, flavonoides e antocianinas, através de vegetais e frutas ou nutracêuticos para uma alimentação mais saudável, pois atuam no organismo garantindo a diminuição dos danos oxidativos ocasionados pelo excesso de radicais livres, prevenindo assim uma série de doenças, como, cardiovasculares, oncológicas além de retardar o envelhecimento precoce (FURLAN & RODRIGUES, 2016).

> Entre os diversos metabólitos secundários conhecidos é possível destacar os efeitos dos polifenóis, abundantes nas uvas e seus derivados, os quais possuem alta atividade antioxidante. (SALGADO CHÁVEZ; PALACIO VALENCIA; VALERO VALERO, 2020).

A uva do gênero *Vitis* e família *Vitaceae* tem a maior colheita de frutas do mundo, mas além disso possui efeitos fitoquímicos e farmacológicos por conta de sua composição rica em flavonoides (tabela 1) como, catequina, epicatequina, procianidinas e antocianinas, além disso, também possuem ácidos fenólicos e resveratrol na sua pele, semente, bagaço e caule. É a fruta que tem maior quantidade de polifenóis em sua composição, o que faz dela um potente agente antioxidante (NASSIRI-ASL; HOSSEINZADEH, 2016).

Tabela 1 – Bioatividade dos principais compostos fenólicos da uva.

Compostos fenólicos	Bioatividade
Resveratrol	Eliminação de radicais livres, antiproliferação aumentando o nível de óxido nítrico no plasma, regulando o metabolismo lipídico e protegendo contra a oxidação da membrana
Quercetina	Antibacteriano, aumentando o nível de óxido nítrico no plasma
Catequina	Anticâncer, eliminação de radicais livres, antibacteriano, anti-inflamatório e proteção contra a oxidação da membrana
Flavona	Antiproliferação
Flavonol	Eliminação de radicais livres
Procianidina	Anticâncer, eliminação de radicais livres, anti-inflamatório, antioxidante.
Antocianidina	Vasodilatação, eliminador de radicais livres, antibacteriano, antioxidante.
Epicatequina	Antibacteriano

Fonte: Adaptado de XIA et al., 2010.

Os compostos fenólicos, são potentes antioxidantes que se caracterizam por possuir mais de um anel fenólico e não possuir grupo funcional, e essas são encontradas em muitos tipos de hortaliças, frutas e vegetais. Dentre suas diferentes classes destacam-se os flavonoides, que são metabólitos secundários do metabolismo vegetal, assim como as antocianinas e flavonoides, sendo classes comumente encontradas em abundância nos alimentos, principalmente nas uvas e seus derivados, como sucos de uva e vinhos (SANTOS-BUELGA et al., 2019)

Os flavonoides através da polimerização, originam taninos condensados, os quais compõem 50% dos compostos fenólicos, e estão relacionados com redução da concentração sanguínea de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), diminuição da agregação plaquetária, modulação das vias de sinalização celular, indução da apoptose e também possuem ação anti-inflamatória. No entanto, esses compostos não são digeridos facilmente pelo sistema digestivo humano se forem consumidos através de frutas ou vegetais *in natura*, e sua absorção pode ser limitada pela insolubilidade em meios aquosos. Com isso, uma alternativa mais eficaz para adquirir todos os benefícios dos polifenóis através da dieta é pela ingesta de sucos de uva ou vinhos (SANCHO; MACH, 2015).

Na dieta, os polifenóis podem ser benéficos tanto a nível local, durante a passagem da cavidade oral e trato gastrointestinal após ser absorvida, tendo efeitos anti-inflamatórios e na modulação da imunidade, como sistêmica, reduzindo os riscos de doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, diabetes, distúrbios metabólicos, entre outros (CUEVA et al., 2017).

Dentre os polifenóis, o resveratrol se destaca pela capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e estabilizar os níveis de beta amiloides, as quais produzem as placas senis na doença de Doença de Alzheimer (DA) com o acúmulo de proteínas.

Embora não haja cura para DA, o consumo de polifenóis através de uma alimentação rica desses compostos, como a uva e seus derivados, torna-se de extrema importância para manter a homeostase do organismo e diminuir o comprometimento cognitivo (SOUSA; SANTANA; MAGALHÃES, 2020).

3.3 Suco de uva integral

A *Vitis labrusca L*. é a uva mais utilizada na produção de vinhos e sucos, por suas características de aroma e sabor. No entanto, as cultivares *Isabel* e *Bordô* ganham também grande destaque na vinícola. A cultivar *Isabel* é a responsável pela maior quantidade de matéria prima, porém sua utilização nos sucos não é muito adequada devido sua coloração, sendo necessário a mistura de cultivares tintureiras como as *Bordô* para melhorar a coloração do suco. As uvas *Bordô* atingem maturação em períodos chuvosos, logo, não possuem níveis de açúcar e acidez ideais, prejudicando a qualidade da fruta, o que a torna menos apropriada para fabricação de sucos, vinhos, entre outros (BENDER et al., 2020)

As uvas muscadíneas (*Vitis rotundifolia*) pertencentes à família *Vitaceae,* são muito conhecidas nos Estados Unidos por suas propriedades nutricionais, medicinais e terapêuticas, pela sua alta concentração de antioxidantes nas bagas. No entanto, seu consumo *in natura* não é recomendado, pois possuem uma alta acidez, favorecendo o seu uso para fabricação de sucos, vinhos e derivados. Nos sucos, elas apresentam sabor doce, ácido, adstringente e aroma de fruta cozida. Contudo, os sucos fabricados a partir desse tipo de uva possuem grande potencial nutracêutico, facilitando a sua comercialização (BENDER et al., 2019)

Obtida através da fermentação alcoólica da uva fresca e madura ou pelo suco de uva fresco, o vinho tem definição bioquímica devido sua caracterização proveniente da fermentação alcoólica dos açúcares de suco de uva pelas leveduras e pelas bactérias láticas. São substâncias que constituem o vinho: os compostos fenólicos, pectinas, compostos voláteis, aromáticos, vitaminas, sais, anidrido sulfuroso, açúcares, álcoois, sais de ácidos minerais e orgânicos, ácidos orgânicos, gomas e mucilagens, substâncias nitrogenadas e pigmentos (LOCATELLI, 2017).

Nos compostos fenólicos da uva, é mais notável sua bioatividade antioxidante e suas características amplamente analisadas, inclusive redução da formação de hidroperóxidos, eliminação de radicais livres, inibição de lipídios de oxidação e assim por diante. Os compostos fenólicos em pacientes que realizam hemodiálise, reduzem significativamente a proteína quimioatraente de monócitos plasmático, um fator inflamatório que envolve também risco de doença cardiovascular. Algumas pesquisas indicaram que podem ser absorvidos os compostos fenólicos pelo sistema de digestão humana, e entrar na corrente sanguínea (XIA et al., 2010).

Os compostos fenólicos influenciam nas características organolépticas, como percepção do aroma retro nasal do produto e sabor, as antocianinas são os principais

pigmentos presentes na uva, sendo maiores responsáveis pela cor (COMARELLA et al., 2012). Dentre os vários compostos fenólicos no suco de uva, como antocianidinas, epicatequinas, catequina, dentre outros, o resveratrol ganha maior destaque por ser o mais potente antioxidante. Sendo a uva uma das frutas com maior presença de resveratrol, a ingesta de 125 a 480 mL de suco de uva por dia, aumenta a capacidade antioxidante no organismo, diminuindo o índice de inúmeras afecções causadas pelo excesso de radicais livres (POLONIO; ROCHA; CLEMENTE, 2014).

O suco de uva, dependendo do processo de obtenção pode ser classificado como suco de uva reprocessado, concentrado, desidratado, integral e adoçado. O integral é obtido da própria uva por meio de processos tecnológicos adequados, na constituição natural e sem adição de açúcares, dessa forma, características como aroma e sabor são preservados, trazendo ao paladar a sensação de produto natural e saudável (KOYAMA et al., 2015; BRASIL, 2015).

Na produção do suco de uva integral, são utilizados os métodos de extração sulfitagem e/ou panela extratora. A sulfitagem ou método Flanzy é utilizado quando se há grande quantidade de uvas e esse processo permite a estocagem do suco por um tempo estipulado. No entanto, o método mais utilizado para produção de sucos de uva integrais é pela panela extratora por arraste de vapor, que consiste no aquecimento de uma panela contendo água potável, a qual irá transmitir o vapor d´água para uma segunda panela com pequenas perfurações onde são depositas as uvas selecionadas para que sejam amolecidas (GUERRA, 2016). Nesse processo o suco liberado pelo vapor pode ser em seguida engarrafado, para garantir uma temperatura suficiente, estabilidade biológica e conservação sem aditivos químicos (BORGES et al., 2011). Nos diferentes estados do Brasil, principalmente Rio Grande do Sul, o qual possui maior produção de sucos de uva integral mostrou aumento pela produção da bebida no período de 2010 a 2015, como apresentado na Tabela 2, tem crescido significativamente em relação aos outros tipos de suco de uva, devido ao conhecimento da população sobre as vantagens que o suco de uva integral traz a saúde e pelo interesse de adquirir uma alimentação saudável (GUERRA, 2016).

Tabela 2 – Aumento da demanda pelo suco de uva integral no Rio Grande do Sul.

Safras	Tipos de suco e quantidades		Aumento relativo a 2010 (%)	
	Integral (L)	Concentrado	Integral	Concentrado
2010	31.916	27.733	0,00	0,00
2011	41.630	30.627	30,4	10,44
2012	50.152	31.761	57,14	14,52
2013	71.928	34.853	125,37	25,67
2014	83.391	36.748	161,28	32,51
2015	108.317	32.833	239,38	18,39

Fonte: Adaptado de Guerra, 2016.

A ciência manifesta grande interesse pelos benefícios que o suco da uva pode trazer para a saúde humana, desenvolvendo pesquisas e testes para avaliar suas capacidades no organismo, tendo como resultados, melhoras na função endotelial, motora, memória, diminuição da concentração de LDL, diminuição da oxidação de proteínas plasmáticas, redução da agregação plaquetária e envelhecimento precoce, sendo esses benefícios em sua grande maioria, obtidos a partir da capacidade antioxidante desse produto (HASAN et al., 2014).

O suco de uva integral quando comparado com vinhos, mostra-se mais adequado para ser inserido na dieta, devido à ausência de álcool, podendo ser consumido por grupos de pessoas que possuem restrição de bebidas alcoólicas na dieta, como as gestantes, crianças e idosos. Conclui-se dessa forma que uma alimentação rica em polifenóis, que pode ser alcançada por meio do consumo regular do suco de uva integral é acompanhada de muitos benefícios para a saúde humana, como equilibrar o corpo atuando na neutralização de radicais livres, evitando assim, o estresse oxidativo. Vale ressaltar que seu consumo deve ser incentivado da infância até a idade adulta (KOVALESKI et al., 2019).

4 I CONCLUSÃO

O suco de uva integral apresenta propriedades antioxidantes benéficas a saúde através da ingestão da bebida. Levando em consideração esse aspecto, o suco de uva integral pode contribuir para uma vida mais saudável, através dos seus compostos antioxidantes como os polifenóis e resveratrol, que atuam na prevenção de doenças através da inibição de radicais livres que quando em excesso são altamente tóxicos ao nosso organismo e contribuem para o surgimento de algumas afecções

De acordo com as pesquisas, o suco integral é mais apropriado para estar ingerindo na dieta do que o vinho, a partir de que na composição do suco não há presença de álcool, sendo assim, torna-se mais propício por não ter restrição de pessoas, como idosos, grávidas e crianças.

Neste sentido, o suco de uva tem ação preventiva e protetora de algumas doenças

como Parkinson, Alzheimer, Diabetes, Cardiomiopatia, entre outros, através da neutralização de radicais livres e consequentemente, na redução do estresse oxidativo atenuando danos celulares. Mediante ao exposto é notório os benefícios associados ao suco de uva integral, e sua implementação na dieta alimentar garante muitos ganhos à saúde.

REFERÊNCIAS

ABRAHAMS, S. et al. Antioxidant effects of curcumin in models of neurodegeneration, aging, oxidative and nitrosative stress: A review. **Neuroscience**, v. 406, p. 1–21, 2019.

AYVAZ, M. Ç. Phenolic compounds profile, neuroprotective effect and antioxidant potential of a commercial Turkish coffee. **Revista de Nutrição**, v. 33, p. 1–13, 2020.

BENDER, A. et al. Características físico-químicas de sucos integrais elaborados a partir de uvas da espécie Vitis rotundifolia. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 22, p. 1–10, 2019.

BENDER, A. et al. Caracterização físico-química e sensorial de sucos da uva Isabel em cortes com diferentes variedades produzidas na região do Vale do Rio do Peixe-SC. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 23, p. 1–11, 2020.

BORGES, R. DE S. et al. Avaliação sensorial de suco de uva cv. Isabel em cortes com diferentes cultivares. **Revista Brasileira de Fruticultura**, v. 33, n. spe1, p. 584–591, 2011.

BRASIL. Decreto nº 8.198, de 20 de fevereiro de 2014. Regulamenta a Lei nº 7.678, de 8 de novembro de 1988, que dispõe sobre a produção, circulação e comercialização do vinho e derivados da uva e do vinho. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF:** Presidência da República, Casa Civil, 2015.

BRGLEZ MOJZER, E. et al. Polyphenols: Extraction Methods, Antioxidative Action, Bioavailability and Anticarcinogenic Effects. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 21, n. 7, 2016.

CARPES, S. T. et al. Lyophilized and microencapsulated extracts of grape pomace from winemaking industry to prevent lipid oxidation in chicken pâté. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 23, p. 1–13, 2020.

CASTILLO-CASTAÑEDA, P. C. et al. Antioxidants, reactive oxygen species and oxidative damage associated to the presence of organochlorine pesticides in breast milk. **Nutricion Hospitalaria**, v. 33, n. 2, p. 422–430, 2016.

COMARELLA, C. G. et al. Polifenóis totais e avaliação sensorial de suco de uvas Isabel tratadas com ultrassom. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 15, n. spe, p. 69–73, 2012.

CUEVA, C. et al. An integrated view of the effects of wine polyphenols and their relevant metabolites on gut and host health. **Molecules**, v. 22, n. 1, p. 1–15, 2017.

FURLAN, A. DA S.; RODRIGUES, L. Consumo de polifenóis e sua associação com conhecimento nutricional e atividade física. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 22, n. 6, p. 461–464, 2016.

FRIES, A. T. et al. Avaliação Da Atividade Antioxidante De Cosméticos Anti-Idade. **Avaliação Da Atividade Antioxidante De Cosméticos Anti-Idade**, v. 10, n. 19, p. 17–23, 2013.

FRONTELA, C.; CANALI, R.; VIRGILI, F. Empleo de compuestos fenÓlicos en la dieta para modular la respuesta inflamatoria intestinal. **Gastroenterologia y Hepatologia**, v. 33, n. 4, p. 307–312, 2010.

GUERRA, C. Sistema para elaboração de suco de uva integral em pequenos volumes: suquificador integral. 2016.

HASAN, M. M. et al. Preparation of resveratrol-enriched grape juice from ultrasonication treated grape fruits. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 21, n. 2, p. 729–734, 2014.

LOCATELLI, C. Vinho : uma revisão sobre a composição química e benefícios à saúde. n. February 2012, 2017.

KOVALESKI, E. S. et al. Effects of the ingestion of different kinds of white grape juice (Vitis labrusca) during adolescence on body weight, biochemical parameters and oxidative stress in liver of adult Wistar rats. **Food Chemistry**, v. 291, n. March, p. 110–116, 2019.

KOYAMA, R. et al. Análise sensorial do suco integral de uva 'Isabel' submetida à aplicação de ácido abscísico. **Revista Brasileira de Fruticultura**, v. 37, n. 4, p. 893–901, 2015.

MARA, A. N. A. et al. (Morinda citrifolia Linn) 1. p. 345–354, 2013.

MIGUEL, G. A.; ÁLVAREZ-LÓPEZ, C. Extraction and antioxidant activity of sericin , a protein from silk. p. 1–14, 2020.

MUSCOGIURI, G. et al. Nutritional recommendations for CoVID-19 quarantine. **European journal of clinical nutrition**, p. 10–11, 2020.

NASSIRI-ASL, M.; HOSSEINZADEH, H. Review of the Pharmacological Effects of Vitis vinifera (Grape) and its Bioactive Constituents: An Update. **Phytotherapy Research**, n. April, p. 1392–1403, 2016.

OVIEDO-SOLÍS, C. I. et al. Los polifenoles de la fresa disminuyen el estrés oxidativo en enfermedades crónicas. **Gaceta Medica de Mexico**, v. 154, n. 1, p. 80–86, 2018.

PAYO, D. A. et al. **Variability of non-polar secondary metabolites in the red alga Portieria**. **Mar. Drugs**, v. 9, p. 2438-2468, 2011.

PERCHE, O. et al. Orange juice and its major polyphenol hesperidin consumption do not induce immunomodulation in healthy well-nourished humans. **Clinical Nutrition**, v. 33, n. 1, p.130 135, 2014.

POLANSKI, J. F.; SOARES, A. D.; DE MENDONÇA CRUZ, O. L. Antioxidant therapy in the elderly with tinnitus. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 82, n. 3, p. 269–274, 2016.

SALGADO CHÁVEZ, J. A.; PALACIO VALENCIA, A. E.; VALERO VALERO, N. O. Actividad antioxidante e influencia del periodo climático sobre el contenido de polifenoles totales en Merremia aegyptia. **Biotecnoloía en el Sector Agropecuario y Agroindustrial**, v. 18, n. 2, p. 82, 2020.

SANCHO, M.; MACH, N. Efecto de los polifenoles del vino sobre la prevención del cáncer. **Nutricion Hospitalaria**, v. 31, n. 2, p. 535–551, 2015.

SANTOS-BUELGA, C. et al. **Plant phenolics as functional food ingredients**. 1. ed. [s.l.] E Elsevier Inc, v. 90, 2019.

SOUSA, J. C. E.; SANTANA, A. C. F.; MAGALHÃES, G. J. P. Resveratrol in Alzheimer's disease: a review of pathophysiology and therapeutic potential. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 78, n. 8, p. 501–511, 2020.

POLONIO, N. C. V.; ROCHA, C. L. M. S. C.; CLEMENTE, E. Trans-resveratrol concentrations and antimutagenic potential of juice from the grape cultivars Vênus, BRS Violeta and Isabel. **Genetics and Molecular Research**, v. 13, n. 1, p. 1152–1159, 2014.

XIA, E. Q. et al. Biological activities of polyphenols from grapes. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 11, n. 2, p. 622–646, 2010.

CAPÍTULO 4

ANÁLISE FITOQUÍMICA E DOSEAMENTO DE FLAVONOIDES E FENOIS TOTAIS EM DIFERENTES AMOSTRAS DE *Baccharis crispa* Spreng

Data de aceite: 01/03/2021

Graciela Maldaner
Centro Universitário da Região da Campanha – URCAMP
Bagé – Rio Grande do Sul
http://lattes.cnpq.br/6500796131690728

Raquel Rodrigues Lopes
Centro Universitário da Região da Campanha – URCAMP
Bagé – Rio Grande do Sul
http://lattes.cnpq.br/5647816570670747

Rafael Pintos Gonçalves
Centro Universitário da Região da Campanha – URCAMP
Bagé – Rio Grande do Sul
http://lattes.cnpq.br/1869131079936036

Lucas Ollé da Silva
Centro Universitário da Região da Campanha – URCAMP
Bagé – Rio Grande do Sul
http://lattes.cnpq.br/5135413903979487

Patrícia Albano Mariño
Centro Universitário da Região da Campanha – URCAMP
Bagé – Rio Grande do Sul
http://lattes.cnpq.br/0191783004609875

Ana Paula Simões Menezes
Centro Universitário da Região da Campanha – URCAMP
Bagé – Rio Grande do Sul
http://lattes.cnpq.br/9737498100584245

Rafael Oliveira dos Reis
Centro Universitário da Região da Campanha – URCAMP
Bagé – Rio Grande do Sul
http://lattes.cnpq.br/5722476783585940

RESUMO: A espécie *Baccharis crispa* Spreng é nativa das regiões Sul e Sudeste do Brasil, podendo ser encontrada também na Argentina, Bolívia, Paraguai e Uruguai. Pertencente à família *Asteraceae é* popularmente conhecida como "carqueja", sendo utilizada na medicina popular como antiinflamatória, digestiva, tônica, febrífuga e principalmente no tratamento de problemas hepáticos e disfunções gastrointestinais. As atividades farmacológicas atribuídas a *Baccharis crispa* Spreng *e*stão relacionadas à presença de compostos químicos, sendo estes, metabólitos secundários sintetizados pela planta. O objetivo desse estudo foi avaliar o doseamento de flavonoides e fenois totais em diferentes extratos de *Baccharis crispa* Spreng. As amostras foram obtidas nos seguintes locais: farmácia de manipulação, erveiro e uma amostra foi coletada no perímetro rural do município de Bagé/RS. Nas testes analisados, a amostra *in natura* demonstrou a maior média, tanto para polifienóis totais (m=51,16; DP= 0,57) quanto para flavonoides (m=16,59 DP= 452,64), demonstrando uma diferença expressiva das demais amostras avaliadas. Esse resultado pode estar diretamente relacionado com a qualidade das amostras de *Baccharis crispa* Spreng que estão sendo vendidas em estabelecimentos comerciais e farmacêuticos. Estas irregularidades

podem acarretar prejuízos ao consumidor, podendo causar desde possíveis efeitos colaterais até a ausência dos efeitos farmacológicos.
PALAVRAS - CHAVE: *Baccharis crispa* Spreng, fitoquímica, qualidade, plantas medicinais.

PHYTOCHEMICAL ANALYSES AND DETERMINATION OF FLAVONOIDS AND PHENOLIC SUBSTANCES IN DIFERENTS *Baccharis crispa* Spreng SAMPLES

ABSTRACT: *Baccharis crispa* Spreng is a native plant from the south and southeast of Brazil, that can also be found in Argentina, Bolivia, Paraguay and Uruguay. This plant belongs to Asteraceae family, populary known as “carqueja”, being used in the popular medicine as anti-inflammatory, digestive, tonic, febrifuge and mainly in the treatment of liver problems and gastrointestinal disorders. The *Baccharis crispa* Spreng pharmacological properties are related to chemical compounds, wich are secundary metabolites produced by the plant. The aim of this study was evaluate the determination of flavonoids and total polyphenols substances in diferents *Baccharis crispa* Spreng samples. The samples were obtained in different places: a pharmacy, with a herb seller and one sample (in natura) was collected in the rural zone in Bagé/RS. In the tests, the in natura sample showed the highest average, both for total polyphenols (m=51,16; DP= 0,57) and for flavonoids (m=16,59 DP=452,64) proving an expressive difference betwen the samples examinated. Thisoutputs can be higlhly linked with the samples qualities of Baccharis crispa Spreng which are being sold in commercial and pharmaceutical establishments. These irregularities could prejudicate the consumer resulting in side effects or absence of pharmacological effects.
KEYWORDS: *Baccharis crispa* Spreng, phytochemistry, quality, medicinal plants.

1 I INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais, para cura, prevenção e tratamento de doenças é uma das formas mais antigas da prática medicinal na humanidade. No início da década de 1990, a Organização Mundial de Saúde (OMS) divulgou que 65-80% da população de países em desenvolvimento dependiam das plantas medicinais como única forma de acesso aos cuidados básicos de saúde (MACIEL, PINTO e VEIGA, 2002). O Brasil possui a maior biodiversidade do mundo, contando com uma enorme flora, a qual desperta interesse de pesquisadores internacionais, principalmente na área medicinal (CEZAROTO, 2009). Apesar da grande flora e da importância do conhecimento sobre plantas, são poucas as pesquisas brasileiras a respeito dos componentes químicos e das propriedades da flora nacional (CLAUDINO, 2013).

A espécie *Baccharis crispa* Spreng é nativa das regiões Sul e Sudeste do Brasil, podendo ser encontrada também na Argentina, Bolívia, Paraguai e Uruguai (MOREIRA, SALGADO E PIETRO, 2010). Pertencente à família Asteraceae é popularmente conhecida como “carqueja”, sendo utilizada na medicina popular como antiinflamatória, digestiva, tônica, febrífuga e principalmente no tratamento de problemas hepáticos e disfunções gastrointestinais (DIAS, MELO e HERNANDES, 2009). As atividades farmacológicas

atribuídas a *Baccharis crispa* Spreng *e*stão relacionadas à presença de compostos químicos, sendo estes, metabólitos secundários sintetizados pela planta (CARREIRA 2007).

Pelo seu amplo uso popular é uma das espécies com maior número de estudos fitoquímicos e farmacológicos, sendo citada na Farmacopéia Brasileira (2005). Habitualmente a população faz uso da *Baccharis crispa* na forma de chá, podendo a planta ser adquirida em estabelecimentos comerciais como farmácia, supermercados ou em erveiros (SILVA, 2003). Lorenzi e Matos (2002) constataram que, pelas semelhanças morfológicas entre algumas espécies de *Baccharis*, ocorrem com frequência adulterações de amostras comercias de *Baccharis crispa*. Logo, tornam-se necessários estudos para garantir a qualidade e a aplicação de métodos que avaliem a pureza e as características qualitativas e quantitativas dos constituintes ativos na busca de comprovar se há variação na composição química nas diferentes amostras obtidas comercialmente e *in natura* (SCHWAMBACH e AMADOR 2007). Em vista da ampla utilização da carqueja (*Baccharis crispa*) na medicina popular e do crescente número de pessoas que buscam a fitoterápia como forma de tratamento, este trabalho tem por objetivo realizar o doseamento de flavonoides e fenois totais em diferentes extratos da planta, obtidos *in natura*, em erveiro e farmácia de manipulação, de maneira a diagnosticar o padrão de qualidade da espécie para consumo.

2 I METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se por ser uma pesquisa experimental. Para o estudo desta espécie foram adquiridas três diferentes amostras de *Baccharis crispa* Spreng. As amostras foram obtidas nos seguintes locais: farmácia de manipulação, erveiro e uma amostra foi coletada no perímetro rural de Bagé/RS (coordenadas latitude: 31831042.1300 S longitude: - 54804061.7400 O) no mês de outubro de 2019. As coordenadas do local da coleta foram monitoradas por Global Positioning System (GPS). Após a coleta, a amostra foi seca á sombra e temperatura ambiente, em local seco e livre de possíveis contaminantes. Posteriormente, foi realizado o processo de moagem por rasurarão para o preparo dos extratos a serem avaliados. A amostra *in natura* foi encaminhada para registro e elaboração de exsicata por botânicos do Herbário Dr. José Nicanor Rich da URCAMP. As análises foram realizadas nos Laboratórios do Curso de Farmácia do Centro Universitário da Região da Campanha - URCAMP, Campus Bagé-RS.

Preparo dos extratos

O chá para consumo da *Baccharis crispa*, foi preparado segundo o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira (BRASIL 2011), utilizando-se 2,5 g das folhas da planta para cada 150 mL de água a 80°c, por infusão.

Doseamento de Polifenois totais

O teor de polifenois totais foi determinado pelo método de Folin-Ciocalteau adaptado de Singleton e Rossi (1965). Os resultados foram expressos em μg de ácido gálico por mL de amostra. Foi construída uma curva padrão com concentrações conhecidas de ácido gálico.

Doseamento de Flavonoides

O doseamento de flavonoides totais foi realizado de acordo com a metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira IV (2002) para calêndulas, com modificações. Os cálculos dos teores de flavonoides foram realizados através da construção de curva de calibração com quercetina submetida à regressão linear.

Análise Estatística

Os resultados das análises, as médias e os desvios padrões foram avaliados pelo programa estatístico PrismaPad 5.01.

3 I RESULTADOS E DISCUSSÃO

O doseamento de polifenois totais foi realizado utilizando o método de Folin-Ciocalteau adaptado de Singleton e Rossi (1965). Foram realizadas 3 leituras para cada amostra em 3 dias diferentes, resultando em nove verificações. Os valores obtidos nas amostras encontram-se descritos Tabela 1. A curva padrão foi construída com ácido gálico, resultando na equação da reta Y = 0,012x + 0,002 (R^2=0,995).

AMOSTRAS	FARMÁCIA	ERVEIRO	IN NATURA
1	14,14	13,93	50,26
2	15,89	15,68	50,51
3	15,98	15,76	50,68
4	17,73	17,51	51,09
5	19,89	19,68	51,18
6	21,39	21,18	51,26
7	21,64	21,43	51,51
8	21,89	21,68	51,93
9	22,39	22,18	52,01
MÉDIA	**18,99**	**18,78**	**51,16**
DESVIO PADRÃO	**2,93**	**2,93**	**0,57**

Tabela 1 - Doseamento de polifenois totais em amostras de *Baccharis crispa* (ug.mL^{-1}; n=9,Laboratório de Farmácia, Urcamp, CCS/Bagé/RS)

Fonte: Autora, 2020.

Observa-se na tabela acima que os resultados do doseamento de polifenois totais variaram pouco entre a amostra do erveiro e da farmácia, quando comparadas a amostra

in natura. Entre as três amostras analisadas, a que apresentou maior concentração de compostos fenólicos foi o extrato *in natura,* com média igual a 51,16 μg.mL^{-1}.

Estudos sobre a composição química da *Baccharis crispa* tem mostrado que a mesma é uma planta rica em muitos metabólitos como flavonoides, diterpenos, derivados do ácido quinino e cafeico dentre outros (PADUA et al.,2010).

Os polifenois apresentam importantes atividades sobre sistemas biológicos, dentre as quais se destacam antioxidante, antiinflamatória, antimicrobiana e antiviral (SILVA et al., 2007).

De acordo com os resultados obtidos podemos afirmar que houve uma diferença significativa de fenois totais em relação à amostra *in natura* comparada com as demais, ($p \leq 0,001$), como mostra a figura 1.

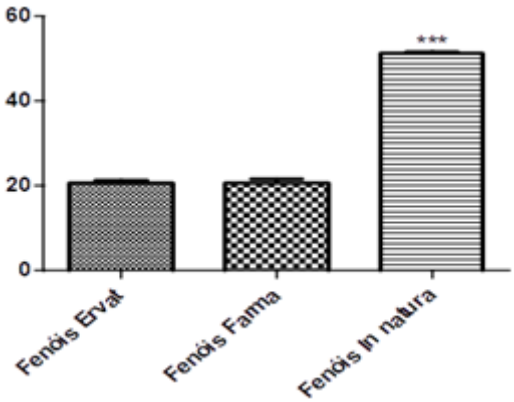


Figura 1 - Teor de polifenois em extratos de *Baccharis crispa* em μg.mL^{-1}; $p \leq 0,01$ (Laboratório de Farmácia/ Urcamp/CCS/ Bagé/RS).

Fonte: Autora, 2020.

Para Gobbo-Neto e Lopes (2007) existe associação positiva entre os fatores ambientais e os compostos fenólicos. Os autores ressaltam ainda que condições climáticas, época do ano e as regiões alteram os teores de polifenois.

As diferentes propriedades atribuídas à *Baccharis crispa* na medicina tradicional vêm sendo estudadas e algumas foram validadas, como o efeito hipoglicemiante feita com extratos de *B. crispa*, utilizando extrato aquoso cru da planta em animais, validando suas propriedades hepatoprotetoras (DICKEI, RATES e RITTER, 2007).

As propriedades digestivas, antiúlcera e antiácida foram validadas em estudos com cobaias, ao mostrar que o consumo regular de extratos da planta que possuem diversos compostos fenólicos como diterpenos reduziram a secreção gástrica e tiveram efeito analgésico e antiinflamatório (GENÉ et al., 1996).

É válido ressaltar que substâncias presentes na composição da planta, como é o caso dos polifenois, que em geral são consideradas terapêuticas, podem também causar efeitos indesejados ou tóxicos quando a planta é cultivada ou consumida de forma errônea (CUNHA, SILVA e ROQUE, 2003). Por esse motivo é de fundamental importância pesquisas que comprovem que realmente a planta possui os princípios ativos necessários para realizarem ação farmacológica desejada, e qual quantidade necessária para se atingir o efeito desejado. Essas informações devem ser repassadas para a população, pois ainda é muito comum a cresça de que chás ou produtos fitoterápicos não causam mal a saúde (PERON et al., 2008).

Para o doseamento dos flavonoides totais foi utilizada a metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira IV (2002) para (Calêndula). A equação da reta Y= 0,001x + 0,050 (R^2=0,998) foi obtida pela construção de curva de calibração utilizando quercitina.

Foram realizadas 3 leituras para cada amostra em 2 dias diferentes, resultando em seis verificações. Os valores encontrados para determinação de flavonoides totais das três amostras analisadas estão descritos na Tabela 2.

AMOSTRAS	FARMÁCIA	ERVEIRO	IN NATURA
1	42,00	188,15	430,46
2	42,00	182,00	439,69
3	42,77	178,92	448,15
4	46,62	186,62	454,31
5	46,62	191,23	460,46
6	60,46	192,00	482,77
MÉDIA	**6,44**	**4,71**	**16,59**
DESVIO PADRÃO	**46,74**	**186,49**	**452,64**

Tabela 2: Doseamento de flavonoides em amostras de *Baccharis cripa* (μg.mL^{-1}; n=6, Laboratório de Farmácia, Urcamp CCS/Bagé/RS)

Fonte: Autora,2020.

Bem como os resultados obtidos para os polifenois, pode-se observar uma variação entre as três amostras de flavonoides. Novamente a amostra *In natura* apresentou a maior concentração de flavonoides em relação às outras duas amostras, com média igual á 452,64 μg.mL^{-1}.

A *Baccharis crispa* é uma planta rica em flavonoides. Esse composto possui grande atividade antioxidante, responsáveis pela captura de radicais livres, prevenindo o envelhecimento celular e a instalação de doenças degenerativas, como câncer, aterosclerose e artrite reumatóide (MELO e GUERRA, 2002).

Pelos resultados obtidos, pode-se observar que as amostras disponíveis no mercado apresentam grande variação na quantidade de flavonoides totais e algumas possíveis justificativas para esse fato podem ser: diferenças na época de colheita, variações no

processo de secagem da droga, condições inadequadas no processo de armazenagem do material e, consequentemente ocorrência de degradação dos ativos e possíveis adulterações pelas semelhanças morfológicas das espécies (SATOMI et al., 2005).

Em 2006, a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos foi aprovada, com objetivo de garantir à população brasileira o acesso seguro e uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, assim como garantir o uso sustentável da biodiversidade (BRASIL, 2006). Porém, a falta de formação sobre medicinas tradicionais e uso de plantas medicinais para médicos alopatas é um desafio para a OMS, bem como a falta de informação ao público sobre o uso racional da prática (OMS, 2002).

A variação no teor de princípios ativos pode acarretar grande diferença nos efeitos terapêuticos esperados, podendo não atingir as ações farmacológicas esperadas a esse grupo de compostos ativos (GOMES, NEGRELLE e ELPO 2008).

A figura 2 mostra a análise estatística da comparação entre as três amostras. Analisando os dados pode-se verificar uma diferença significativa ($p \leq 0,001$) quando se compara as amostras da farmácia e erveiro à amostra *in natura*. Entretanto, não foi verificada significância quando comparadas as amostras da farmácia e erveiro.

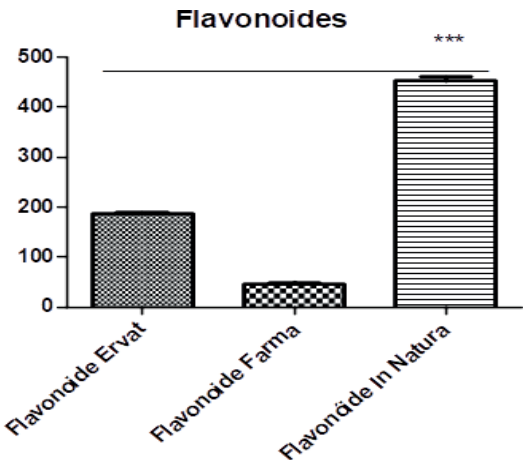


Figura 2 - Comparação no teor de flavonoides nas amostras *Baccharis cripa* em $\mu g.mL^{-1}$; n=6 ($p \leq 0,001$)

Fonte: Autora, 2020

Analisando a variação estatística, pode-se sugerir uma diferença nos benefícios proporcionados pela presença dos flavonoides quando consumidas as preparações comerciais aqui testadas, demonstrando uma melhor qualidade para a amostra *in natura*, visto que a mesma apresentou maiores teores de polifenois e flavonoides.

A adulteração no comércio de plantas medicinais é um fator diretamente relacionado

ao aparecimento de eventos adversos. Esta adulteração é feita muitas vezes através da mistura de drogas vegetais da mesma planta ou da mistura de várias espécies semelhantes e até mesmo com a incorporação de medicamentos sintéticos (VEIGA JR et al., 2005) .

A segurança, eficácia, qualidade e definições de regulamentação sanitária adequadas fazem parte do desafio encontrado pela OMS. Vale ressaltar no Brasil que a fiscalização da comercialização em mercados públicos, feiras livres ou lojas de produtos naturais é pequena de modo que as plantas podem vir adulteradas ou com contaminantes, principalmente metais pesados, agrotóxicos, medicamentos, microorganismos e até partes de outras plantas (SAPER et al., 2008).

4 I CONSIDERAÇÕES FINAIS

A *Baccharis crispa* possui atividades terapêuticas estudas e comprovadas, sendo as mais importantes a hepatoprotetora, antiulcera, antiácida e antioxidante. Seus efeitos farmacológicos estão relacionados principalmente aos seus componentes químicos flavonoides e diterpenos. O objetivo desse estudo foi avaliar diferentes amostras de *Baccharis crispa*, sendo duas amostras compradas e uma *in natura*. Pode-se verificar que entre as amostras compradas tanto na farmácia de manipulação quanto a do erveiro não houve diferença no padrão de qualidade entre elas quando avaliadas quantitativamente. Entretanto quando comparadas com a amostra *in natura* observou-se uma grande variação na concentração tanto de flavonoides quanto de polifenois. Os resultados encontrados confirmam que a amostra *in natura* apresenta teores muito mais elevados de metabólitos secundários quando comparada com as duas outras amostras. Esse resultado pode estar diretamente relacionado com a qualidade das amostras de carqueja (*Baccharis crispa*) que estão sendo vendidas em estabelecimentos comerciais e farmacêuticos. Estas irregularidades podem acarretar prejuízos ao consumidor, podendo causar desde possíveis efeitos colaterais até a ausência dos efeitos farmacológicos. As irregularidades observadas nas amostras avaliadas podem ocorrer por falhas no processo de produção e de leis e fiscalização do controle de qualidade. Além disso, a comercialização de plantas medicinais e fitoterápicos que não cumprem os requisitos de qualidade exigidos pela legislação evidencia a necessidade de inspeções mais frequentes por parte da vigilância sanitária às empresas fornecedoras destes produtos. Por isso estes testes são de extrema valia e devem ser divulgados, pois a maioria das pessoas não acreditam que as plantas podem ocasionar mal a saúde ou que o chá que elas estão comprando nas farmácias não irão causar efeito farmacológico algum devido a má qualidade desses produtos por não passerem pelos teste de qualidade que são exigidos.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira** / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2011. p 23. Disponível em:<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259456/Formulario_de_Fitoterapic os_da_ Farmacopeia_Brasileira.pdf/> Acesso em: Maio de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 971 de 3 de maio de 2006. **Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde**. Diário Oficial da União, 2006.

CARREIRA, R.C. ***Baccharis trimera* (Less.) DC. (*Asteraceae*): estudo comparativo dos óleos voláteis, atividade biológica e crescimento de estacas de populações ocorrentes em áreas de Cerrado e Mata Atlântica.** Tese (Doutorado – Área de Concentração em Botânica) –Universidade de São Paulo, São Paulo,2007.

CUNHA, A. P.; SILVA, R. A.; ROQUE, O. R. **Plantas e Produtos Vegetais em Fitoterapia.** 1. ed. Lisboa: Serviço de Educação e Bolsas, Fundação CalousteGulbenkian, 2003, 9-11p.

DIAS, L. F. T., MELO. S. M., HERNANDES, S. L. **Atividades antiúlcera e antioxidante de *Baccharis trimera* (Less) DC (Asteraceae).** Revista Brasileira de Farmacognosia, João Pessoa, v. 19, n. 1B, p. 309-314, 2009.

DICKEL, M. L.; RATES, S. M. K; RITTER, M. R. **Plants popularly used for loosing weight purposes**. in Porto Alegre, South Brazil. Journal of Ethnopharmacology, v.109, n.1, p.60-71, 2007.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 4. ed. v. 2, São Paulo: Atheneu, 2002.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5. ed. v. 1, São Paulo: Atheneu, 2005.

GENÉ, R. M.; et al. **Anti-inflammatory and analgesic activity of *Baccharis trimera*: identification of its active constituents**. Planta Medica, v. 62, p. 232-235, 1996.

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P. **Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários.** Química Nova, v. 30, n. 2, p. 374-381, 2007.

GOMES, E. C.; NEGRELLE, R. R. B.; ELPO, E. R. S. **Determinação da qualidade microbiológica e físicoquímica de chás de Cymbopogon citratus (D.C.) Stapf (capim- limão).** Acta Scientiarum. Health Sciences, v. 30, n.1, p. 47-54, 2008.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais no Brasil nativas e exóticas.** São Paulo: Plantarum, 2002.

MACIEL, M. A. M.; et al. **Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares.** Quím. Nova, v. 25, n. 3, p.429-438, 2002.

MELO. E. A.; GUERRA. N. B. **Ação antioxidante de compostos fenólicos naturalmente presentes em alimentos.** Boletim da Sociedade Brasileira de Ciência e Tecnologia de Alimentos, v. 36, n. 1, p. 1- 11, 2002.

MOREIRA, T. M. S; SALGADO, H. R. N.; PIETRO, R. C. L. R. **O Brasil no contexto de controle de qualidade de plantas medicinais.** Rev. Bras. Farmacogn.; Braz. J. Pharmacogn. V.20, N.3. Jun./ Jul.2010.

PERON, A. P.; et al. **Avaliação mutagênica das plantas medicinais *Baccharis trimera* Less. e *Solanum melongena* L. em células de medula óssea de ratos Wistar.** Revista Brasileira de Biociências, v.6, p.127-130, 2008.

SAPER, R. B.; et al. **Lead, mercury and arsenic in US – and Indian – manufactured Ayurvedic medicines sold via the Internet** . JAMA, v. 300, n. 8, p. 915-923, 2008.

SATOMI, L. C; SORIANI, R. R; PINTO, T. J. A. **Descontaminação de drogas vegetais empregando irradiação gama e óxido de etileno: aspectos microbianos e químicos.** Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 41, n. 4, p. 445-450, 2005.

SCHWAMBACH, K. H., AMADOR,T. A. **Estudo da utilização de plantas medicinais e medicamentos em um município do sul do Brasil.** Latin American Journal of Pharmacy. v. 26, n. 4, p. 602 – 608, 2007.

SILVA, F.G. et al. **Season alvariability in the essential oils of wild and cultivated *Baccharis trimera*.** Journal of the Brazilian Chemical Society, v.18, n.5, p. 990-7, 2007.

SINGLETON, V.; ROSSI, J. A. **Colorimetryof total phenolics with phosphomolybdicphosphotungsticacidreagents.** American Society for EnologyandViticulture. v. 16, n. 3, p. 144-58, 1965.

VEIGA Jr, V.F.; MACIEL, M.A.M.; PINTO, A.C. **Plantas medicinais: cura segura?** Quimica Nova, v. 28, p. 519 – 528, 2005.

CAPÍTULO 5

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA: AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DE PROBIÓTICOS NA PRESENÇA DA BACTÉRIA *Escherichia coli*

Data de aceite: 01/03/2021

Cristiano Ferreira dos Santos
Centro de Ensino Superior de Foz do Iguaçu, Curso de Farmácia
Foz do Iguaçu – Paraná
http://lattes.cnpq.br/5039596849846130

Dantielle de Andrade Marques
Centro de Ensino Superior de Foz do Iguaçu, Curso de Farmácia
Foz do Iguaçu – Paraná
http://lattes.cnpq.br/1755239254639647

Fábio João Benitez
Centro de Ensino Superior de Foz do Iguaçu, Curso de Farmácia
Foz do Iguaçu – Paraná
http://lattes.cnpq.br/7335834615622430

Isabel Fernandes de Souza
Centro de Ensino Superior de Foz do Iguaçu, Curso de Farmácia
Foz do Iguaçu – Paraná
http://lattes.cnpq.br/1491076564319624

Sheila Caroline Vendrame Maikot
Centro de Ensino Superior de Foz do Iguaçu, Curso de Farmácia
Foz do Iguaçu – Paraná
http://lattes.cnpq.br/9687210508827696

RESUMO: Probióticos são definidos como microrganismos vivos que, quando ingeridos na quantidade adequada, trazem inúmeros benefícios à saúde e ao equilíbrio da flora intestinal. Os probióticos liberam substâncias químicas que tem efeito bactericida ou bacteriostático sobre bactérias patogênicas. Assim, tem papel fundamental para manter o controle da proliferação de microrganismos oportunistas, criando uma barreira protetora. Com isso, torna-se de interesse o estudo sobre probióticos, sua ação sobre microrganismos patogênicos e a avaliação de seu potencial antimicrobiano. Essa pesquisa objetivou avaliar a atividade antimicrobiana dos probióticos Lactobacillus spp. e Bifidobacterium spp. na presença da bactéria E. coli ATCC 25922 pelo método de disco difusão utilizando Àgar Mueller Hinton. Para verificar a atividade antimicrobiana dos probióticos foram utilizados 3 discos de papel estéreis de 6 mm, em que 1 disco foi saturado com 30 μl da suspensão de Lactobacillus spp., 1 disco foi saturado com 30 μl da suspensão de Bifidobacterium spp. e 1 disco foi saturado com 15 μl da suspensão de Lactobacillus spp. + 15 μl da suspensão de Bifidobacterium spp. Como controle utilizou-se uma placa com disco de antimicrobiano de Gentamicina, para avaliar a ação antimicrobiana desta sobre a E. coli. O teste foi realizado em triplicata e as placas foram incubadas na estufa em jarra de anaerobiose por 24 horas a 37ºC. Após o tempo de incubação as placas foram analisadas. Observou-se que não houve halo de inibição de crescimento em nenhuma das triplicatas.

PALAVRAS - CHAVE: Probióticos, Atividade antimicrobiana, *Escherichia coli*.

ANTIMICROBIAL ACTIVITY: EVALUATION OF EFFECTS OF PROBIOTICS IN THE PRESENCE OF BACTERIA *Escherichia coli*

ABSTRACT: Probiotics are defined as live microorganisms that, when ingested in the appropriate amount, bring numerous benefits to health and the balance of intestinal flora. Probiotics release chemicals that have a bactericidal or bacteriostatic effect on pathogenic bacteria. Thus, it has a fundamental role in maintaining control of the proliferation of opportunistic microorganisms, creating a protective barrier. Thus, the study of probiotics, their action on pathogenic microorganisms and the evaluation of their antimicrobial potential is of interest. This research aimed to evaluate the antimicrobial activity of probiotics *Lactobacillus* spp. and *Bifidobacterium* spp. in the presence of *E. coli* ATCC 25922 by the diffusion disc method using Mueller Hinton agar. To check the antimicrobial activity of the probiotics, 3 sterile 6 mm paper discs were used, in which 1 disc was saturated with 30 µl of the *Lactobacillus* spp. suspension, 1 disc was saturated with 30 µl of the *Bifidobacterium* spp. suspension and 1 disc was saturated with 15 µl of the *Lactobacillus* spp. + 15 µl of the suspension of *Bifidobacterium* spp. As a control, a plate with Gentamicin antimicrobial disk was used to evaluate its antimicrobial action on *E. coli*. The test was performed in triplicate and the plates were incubated in the greenhouse in an anaerobic jar for 24 hours at 37ºC. After the incubation time, the plates were analyzed. It was observed that there was no growth inhibition halo in any of the triplicates.

KEYWORDS: Probiotics, Antimicrobial activity, *Escherichia coli.*

1 I INTRODUÇÃO

Probióticos são definidos como microrganismos vivos que, quando ingeridos na quantidade adequada, trazem inúmeros benefícios à saúde e ao equilíbrio da flora intestinal (BOLOCAN; POPESCU; BICĂ, 2013). São responsáveis por diversas funções no organismo, como a produção e a excreção de vitaminas, o controle do crescimento exacerbado de bactérias patogênicas, a estimulação do desenvolvimento de anticorpos naturais, a destruição de bactérias patogênicas e a produção de substâncias como os peróxidos e as bacteriocinas. Atuam principalmente nos processos metabólicos contra os agentes patogênicos (CAMPOS, 2014).

A microbiota intestinal humana é composta por bactérias aeróbias e anaeróbias, como *Lactobacillus* spp., *Faecalibacterium* spp., *Bifidobacteruim* spp. e *Bacteroides* spp. que estão em equilíbrio. Quando a homeostase intestinal é modificada, a microbiota se torna mais suscetível ao crescimento de estirpes patogênicas resistentes a antimicrobianos, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus* spp. (OLIVA et al., 2020)the aim of the study was to investigate whether the ingestion of high concentration multi-strain probiotic formulation would change the antibacterial activity of the feces against clinical strains of MDR microorganisms. The corresponding in vitro antibacterial activity was also investigated. Materials/Methods: The feces of healthy donors (n = 6.

Os gêneros de probióticos *Lactobacillus* spp. e *Bifidobacterium* spp. são capazes de

inibir a proliferação de bactérias patogênicas através da produção de ácidos orgânicos, da redução do ph e da produção de metabólitos capazes de neutralizar toxinas bacterianas. Outra função desse microorganismos está no controle de doenças autoimunes, doenças alérgicas e processos inflamatórios intestinais (BOLOCAN; POPESCU; BICĂ, 2013).

Com o crescente aumento de microrganismos resistentes aos antibióticos, cada vez mais se faz necessário o estudo para novas descobertas de agentes antimicrobianos ou a utilização de combinações sinérgicas para erradicar possíveis microrganismos resistentes às múltiplas drogas tradicionalmente administradas. A utilização frequente de antibióticos e o tempo prolongado de uso podem trazer riscos à saúde, pois altera a microbiota intestinal. Essa alteração consequentemente se torna mais vulnerável ao crescimento de bactérias patogênicas oportunistas (NEZHAD; BARZEGAR; ESMAEILI, 2020).

A *Escherichia coli* (*E. coli)* é uma bactéria gram-negativa com capacidade de fermentar a glicose com produção de ácido e gás. Também é capaz de fermentar a lactose. Pertence à família *Enterobacteriaceae* está presente na microbiota do trato intestinal de humanos e em uma variedade de animais (KASNOWSKI, 2004).

Algumas cepas de *E. coli* podem ser patogênicas e causar quadros de diarreia. As cepas patogênicas são classificadas de acordo com seu potencial de virulência em: *E. coli* enterohemorrágica (EHEC), *E. coli* enteroinvasiva (EIEC), *E. coli* enteroagregativa (EAEC), *E. coli* enteropatogênica (EPEC), e *E. coli* enterotoxigênica (ETEC). Essa última produtora de toxina shiga. E, por último, uma sexta categoria, *E. coli* difusamente aderente (DAEC), (IIJIMA et al., 2017).

Quase todas as bactérias da microbiota produzem algum tipo de substância in vitro que podem ser inibidoras da própria cultura ou de outros gêneros de bactérias. Substâncias estas que podem ser enzimas, toxinas, ácidos orgânicos e peróxido de hidrogênio (PEREIRA; GÓMEZ, 2007). Os probióticos liberam substâncias químicas que tem efeito bactericida ou bacteriostático sobre bactérias patogênicas. Assim, tem papel fundamental para manter o controle da proliferação de microrganismos oportunistas, criando uma barreira protetora (MURALINATH; PARASA, 2015). Com isso, torna-se de interesse o estudo sobre probióticos, sua ação sobre microrganismos patogênicos e a avaliação de seu potencial antimicrobiano.

O presente estudo teve como objetivo avaliar a atividade antimicrobiana dos probióticos *Lactobacillus* spp. e *Bifidobacterium* spp. na presença da bactéria *E. coli* ATCC 25922 pelo método de disco difusão.

2 I METODOLOGIA

A ação antimicrobiana dos probióticos sobre a bactéria *E. coli* ATCC 25922 foi avaliada através do método de disco difusão em Àgar Mueller Hinton. Para tal, foram utilizados os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium.* Dentro do gênero *Lactobacillus* foi

utilizada uma suspensão contendo *Lactobacillus casei*10^9*, Lactobacillus rhamnosus* 10^9*, Lactobacillus acidophilus*10^9 *e Lactobacillus bulgaricus*10^9.

Para o gênero *Bifidobacterium* foi utilizada uma suspensão contendo *Bifidobacterium breve* 10^9 *e Bifidobacteriumlongum*10^9.

As suspensões de *Lactobacillus* spp.e de *Bifidobacterium* spp. foram ajustadas para a concentração $1,5x10^8$ UFC/ml, equivalente ao tubo 0,5 da escala de Mac Farland.

Para verificar a atividade antimicrobiana dos probióticos foram utilizados 3 discos de papel estéreis de 6 mm, em que 1 disco foi saturado com 30 μl da suspensão de *Lactobacillus* spp.*,* 1 disco foi saturado com 30 μl da suspensão de *Bifidobacterium* spp. e 1 disco foi saturado com 15 μl da suspensão de *Lactobacillus* spp. + 15 μl da suspensão de *Bifidobacterium* spp.

Como controle utilizou-se uma placa com disco de antimicrobiano de Gentamicina para avaliar a ação antimicrobiana desta sobre a *E. coli*.

O teste foi realizado em triplicata e as placas foram incubadas na estufa em jarra de anaerobiose por 24 horas a 37ºC.

3 I RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após o tempo de incubação as placas foram analisadas. Observou-se que não houve halo de inibição de crescimento em nenhuma das triplicatas. Na placa utilizada como controle, com o antimicrobiano Gentamicina, observou-se halo de inibição de crescimento. Com o resultado negativo da ação dos probióticos frente à bactéria *E. Coli*. Repetiu-se o teste com o dobro da concentração de probióticos na suspensão. Após 24 horas de incubação também não houve formação de halo de inibição de crescimento. Diante do exposto, verificou-se que a bactéria *E. coli* ATCC 25922 não mostrou sensibilidade aos probióticos utilizados.

Santos (2018) testou, também pelo método de disco difusão, a atividade antimicrobiana dos probióticos *S. cerevisiae*, *S. saboulardii*, *B. cereus*, *B. clausii* e *Lactobacillus* spp., na presença das enterobactérias *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Klebsiella* spp., e *Citrobacterfreudii* em meio sólido e meio líquido. Como resultado, os probióticos não apresentaram atividade antimicrobiana em nenhum dos meios utilizados.

No estudo conduzido por Sé e Paulo (2016), para avaliar a atividade antagonista de 3 diferentes culturas de *Lactobacillus* spp. frente sorotipos de *E. coli* isoladas de efluentes residenciais. Foram utilizados os métodos de disco difusão e da cultura mista. Em uma amostra com disco contendo *Lactobaccilus plantarum* foi detectado um discreto halo de inibição de 2 mm que, quando comparado com o antibiótico controle, não se mostra efetivo. No mesmo teste, uma amostra de *E. coli* mostrou sensibilidade à cultura mista de *Lactobacillus* spp. Isso que indica diferentes virulências nas cepas de *E. coli* encontradas nas amostras.

Em contrapartida, Nezhad, Barzega e Esmaieli (2020) verificaram em sua pesquisa, pelo método de disco difusão, que, *Lactobacillus* spp. e *Bifidobacterium* spp. combinados tiveram um efeito sinérgico considerável sobre *Escherichia coli* e *Campilobacter jejuni*.

Muitos probióticos são comercializados como forma de alimentos e suplementos, Isso mostra que há caminho para novas pesquisas com foco no desenvolvimento de fármacos para o controle de doenças que possuem como princípio ativo, os probióticos. Estudos apontam a melhora de pacientes com doenças cuja base eram a diarreia infecciosa, as doenças por inflamações no intestino, as enterocolite necrosante, o câncer e as terapias contra câncer, as alergias e as doenças infecciosas comuns (BOLOCAN; POPESCU; BICA, 2013).

Os probióticos vem se apresentando como alternativa de tratamento, sendo o maior desafio mostrar a maneira como devem ser conduzidas as pesquisas afim de mostrar os benefícios e formas de tratamento (SANDERS et al., 2013).

A não ocorrência de atividade antimicrobiana por parte dos probióticos sugere que a bactéria *Escherichia coli* ATCC 25922 seja uma cepa resistente aos probióticos utilizados.

4 I CONSIDERAÇÕES FINAIS

O aumento da resistência bacteriana a antimicrobianos vem se tornando um dos mais graves problemas de saúde pública, estando associada ao uso irracional de antimicrobianos e o frequente aparecimento de microrganismos resistentes ao medicamento.

A busca por novos fármacos antimicrobianos se faz necessária, uma vez que a existência de bactérias multirresistentes é uma realidade em diversos países. Nesse contexto, os probióticos podem ser uma solução ou alternativa. Sendo assim, este estudo contribuiu para reafirmar a necessidade de novas descobertas e investigação de possíveis agentes antimicrobianos, incluindo os probióticos. E assim, nesse caso, compreender os mecanismos de ação frente às bactérias, sendo uma possibilidade quando a administração se dá de forma associada com agentes antimicrobianos existentes, a exemplo dos antibióticos.

REFERÊNCIAS

BOLOCAN, L. V.; POPESCU, F.; BICA, C. **Probiotics and their immunomodulatory potential**. 2013. Disponível em: https://www.chsjournal.org/CHSJ/papers/CHSJ.39.04.02.pdf.

CAMPOS, M. J. G. **Benefício da utilização de probióticos, prebióticos e simbióticos na erradicação da *Helicobacterpylori*.** 2014. Disponível em: https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/4893/1/3278_6649.pdf. Acesso em: 09 jun. 2020.

IIJIMA, Y. *et al.* **High prevalence of diarrheagenic *Escherichia coli* among children with diarrhea in Kenya**. 2017. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/yoken/advpub/0/advpub_JJID.2016.064/_article/-char/ja/.

KASNOWSKI, M. C. ***Listeria* spp., *Escherichia coli*: Isolamento, identificação, estudo sorológico e antimicrobiano em corte de carne bovina (alcatra) inteira e moída.** 2004. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/vtt-6409. Acesso em: 08 jun. 2020.

MURALINATH, E.; PARASA, L. S. **In vitro investigation on antibacterial activity of selected probiotics against superbug of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from hospital populations**. 2015. Disponível em: https://www.semanticscholar.org/paper/IN-VITRO-INVESTIGATION-ON-ANTIBACTERIAL-ACTIVITY-OF-Muralinath-Parasa/b86720bd38d880fcb599354f611bf2c4ee7a602d.

NEZHAD, H. E.; BARZEGA, L.; ESMAEILI, D. **Antibacterial effects of compound bifilact on *E. coli* and *Campylobacter jejuni*.** 2019. Disponível em: http://www.mlj.goums.ac.ir/browse.php?a_id=1206&sid=1&slc_lang=fa.

OLIVA, A. et al. **Antibacterial effectiveness of fecal water and in vitro activity of a multi strain probiotic formulation against multi drug resistant microorganisms**. 2020. Disponível em: https://scihub.tw/10.3390/microorganisms8030332

PEDROSO, S. H. S. P. **Ação probiótica da levedura *Saccharomyces boulardii:*** ação probiótica da levedura saccharomyces boulardii. 2011. 102 f. Monografia (Especialização) - Curso de Microbiologia, Departamento de Microbiologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011. Cap. 102. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-99VFQB/1/monografia_silvia.pdf.

PEREIRA, V. G.; GÓMEZ, R. J. H. C. **Atividade antimicrobiana de Lactobacillus acidophilus, contra microrganismos patogênicos veiculados por alimentos**. **Ciências Agrárias**, Londrina, v. 28, n. 2, p. 229-239, 01 maio 2007. Mensal. Disponível em: https://www.redalyc.org/pdf/4457/445744084009.pdf.

SANDERS, M. E. *et al.* **An update on the use and investigation of probiotics in health and disease**. 2013. Disponível em: https://gut.bmj.com/content/62/5/787.

SANTOS, L. C. **Atividade antimicrobiana de probióticos comerciais frente à enterobactérias**. 2018. Disponível em: https://repository.ufrpe.br/handle/123456789/1248.

SÉ, G. A. A. da; PAULO, E. M. **Determinação da atividade antagônica de bactérias lácticas frente às linhagens de *Escherichia coli* isoladas de dejetos residenciais.** 2016. Disponível em: http://periodicos.uefs.br/index.php/semic/article/view/3056/2448

CAPÍTULO 6

TANINOS COMO FATORES ANTINUTRICIONAIS EM ALIMENTOS

Data de aceite: 01/03/2021

Helio Rodrigues de Souza Júnior
Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga, Taguatinga, DF
http://lattes.cnpq.br/5141368566904028

Giovanna Masson Conde Lemos Caramaschi
Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga, Taguatinga, DF
http://lattes.cnpq.br/0564379318397946

Axell Donelli Leopoldino Lima
Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga, Taguatinga, DF
http://lattes.cnpq.br/8223765221726379

Larissa Leite Barboza
Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga, Taguatinga, DF
http://lattes.cnpq.br/4624852700026550

Maiane Silva de Souza
Universidade de Brasília - UnB, Brasília, DF
http://lattes.cnpg.br/2005075704987529

Laércia Cardoso Guimarães Axhcar
Centro Universitário Projeção – Taguatinga, DF
http://lattes.cnpq.br/4129610671023615

Eleuza Rodrigues Machado
Universidade de Brasília - UnB, Brasília, DF
http://lattes.cnpq.br/2315718991467926

Nádia Carolina da Rocha Neves
Faculdade Anhanguera de Valparaíso – Unidade Valparaiso, GO
http://lattes.cnpq.br/4367958882373418

Alexandra Barbosa da Silva
Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga, Taguatinga, DF
http://lattes.cnpq.br/4181218123122680

Priscilla Mota da Costa
Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga, Taguatinga, DF
http://lattes.cnpq.br/2818773584094660

Herdson Renney de Sousa
Universidade de Brasília - UnB, Brasília, DF
http://lattes.cnpq.br/7705916212832223

Lustallone Bento de Oliveira
Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga, Taguatinga, DF
http://lattes.cnpq.br/2376490834001856

RESUMO: Fatores antinutricionais são substâncias sintetizadas pelas plantas em seu metabolismo e pertencem à classe dos metabólitos secundários, cuja função é a de proteção. Como metabólitos secundários, os taninos são compostos fenólicos considerados como antinutrientes por causa do efeito de interação com proteínas o que pode levar a diversas consequências ao organismo. Os taninos são divididos de acordo com a estrutura química em dois grandes grupos: taninos hidrolisáveis e taninos condensados, pois possuem substâncias precursoras diferentes, interferindo diretamente em suas características e propriedades, tal aspecto de cada tipo influencia nos métodos de quantificação da substância. Para revisar as características dos taninos no contexto alimentar,

foi realizada uma revisão bibliográfica da literatura, utilizando artigos e monografias de interesse para a área. Os taninos são componentes facilmente encontrados na maioria dos alimentos consumidos diariamente pela população, com influência tanto no aspecto nutricional do alimento quanto na qualidade sensorial podendo afetar textura, amargor, cor e adstringência.
PALAVRAS - CHAVE: Taninos. Antinutrientes. Alimentos. Compostos fenólicos

TANNINS AS ANTI-NUTRITIONAL FACTORS IN FOODS

ABSTRACT: Antinutritional factors are substances synthesized by plants in their metabolism and belong to the class of secondary metabolites, whose function is that of protection. As secondary metabolites, tannins are phenolic compounds considered as antinutrients because of the effect of interaction with proteins which can lead to several consequences for the body. Tannins are divided according to the chemical structure into two large groups: hydrolyzable tannins and condensed tannins, as they have different precursor substances, directly interfering with their characteristics and properties, such an aspect of each type influences the methods of quantifying the substance. To review the characteristics of tannins in the food context, a literature review of the literature was carried out, using articles and monographs of interest to the area. Tannins are components easily found in most foods consumed daily by the population, influencing both the nutritional aspect of the food and the sensory quality that can affect texture, bitterness, color and astringency.
KEYWORDS: Tannins. Antinutrients. Foods. Phenolic compounds.

1 I INTRODUÇÃO

Os alimentos, além de possuírem substâncias nutritivas e imprescindíveis para o bom funcionamento do organismo, podem apresentar diversos fatores antinutricionais em sua composição, que interferem diretamente na absorção de alguns nutrientes e quando ingeridos em alta quantidade podem causar danos à saúde. Fatores antinutricionais são substâncias sintetizadas pelas plantas em seu metabolismo e pertencem à classe dos metabólitos secundários, cuja função é defendê-las diante de ataques de fungos, bactérias e herbívoros. Se ingeridos em grandes quantidades, interferem na digestibilidade, absorção ou utilização de nutrientes (BARBOSA, 2014).

Taninos, um dos metabólitos secundários mais conhecidos, são compostos fenólicos de grande interesse de estudo por suas interações químicas e aspecto nutricional. Os taninos são divididos de acordo com a estrutura química em dois grandes grupos: taninos hidrolisáveis e taninos condensados, pois possuem substâncias precursoras diferentes, interferindo diretamente em suas características e propriedades. São compostos fenólicos considerados como antinutrientes por causa do efeito de interação com proteínas. Buscou-se entender como os taninos interagem com algumas moléculas e influenciam no valor nutricional e na qualidade sensorial de alguns alimentos de origem vegetal (BENEVIDES et al., 2015).

2 | METABOLISMO VEGETAL E A SÍNTESE DE TANINOS

De forma natural, como qualquer outro ser vivo, as plantas possuem a necessidade de proteção. Como não podem se deslocar e às vezes meios físicos como espinhos nem sempre detêm certos herbívoros, elas desenvolveram um mecanismo de defesa passivo, cujo papel é desempenhado por substâncias químicas que atuam de maneira muito eficiente contra fungos e bactérias, além de ações herbicidas. Tal mecanismo de defesa das plantas tem sua origem nos chamados metabólitos secundários, substâncias produzidas pela planta em seu metabolismo que não está ligada diretamente a sua função de crescimento ou desenvolvimento (BARBOSA, 2014).

Chamamos de metabolismo, o processo incessante que ocorre nas células de todos os seres vivos com o objetivo de manter o organismo vivo, promovendo a sua manutenção e renovação celular; e cujas direções, são orientadas por enzimas específicas, estabelecendo o que conhecemos por rotas metabólicas. Este processo gera os chamados metabólitos, que são classificados em primários e secundários (BARBOSA, 2014).

Os metabólitos primários, por definição, são moléculas encontradas em todas as células vegetais cuja função estrutural é responsável pela síntese de substâncias essenciais para a manutenção da vida, como proteínas, lipídeos, açúcares entre outras (PEREIRA; CARDOSO, 2012).

Os metabólitos secundários, geralmente de estrutura complexa, baixo peso molecular, possuem atividades biológicas marcantes e, diferentemente dos metabólitos primários, apresentam-se em baixas concentrações e em determinados grupos de plantas (PEREIRA; CARDOSO, 2012). Já foram considerados como produtos descartáveis pelas plantas no passado. No entanto, sabe-se que muitas dessas substâncias estão diretamente envolvidas nos mecanismos que permitem a adequação do produtor a seu meio. Assim, despertam grande interesse, não só pelas atividades biológicas exercidas pelas plantas em resposta aos estímulos do meio ambiente, mas também pela imensa atividade farmacológica que possuem. Muitos são de importância comercial não apenas na área farmacêutica, mas também nas áreas alimentar, agronômica, perfumaria e outras (SIMÕES et al., 2007).

O processo de produção dos metabólitos secundários observado na **Figura 1** se forma através do metabolismo da glicose, através dos seus intermediários: o ácido chiquímico e o Acetil-CoA; que por sua vez favorecem a via de produção de inúmeros produtos, como exemplo os flavonoides, grupo no qual os taninos fazem parte. Qualquer tecido ou célula vegetal é capaz de sintetizar os metabólitos secundários, mas as plantas normalmente os produzem em sítios no interior das células de partes específicas de sua estrutura e realizam a estocagem em outra parte, principalmente nos vacúolos. Essa compartimentalização é muito importante para a sobrevivência do vegetal (BARBOSA, 2014).

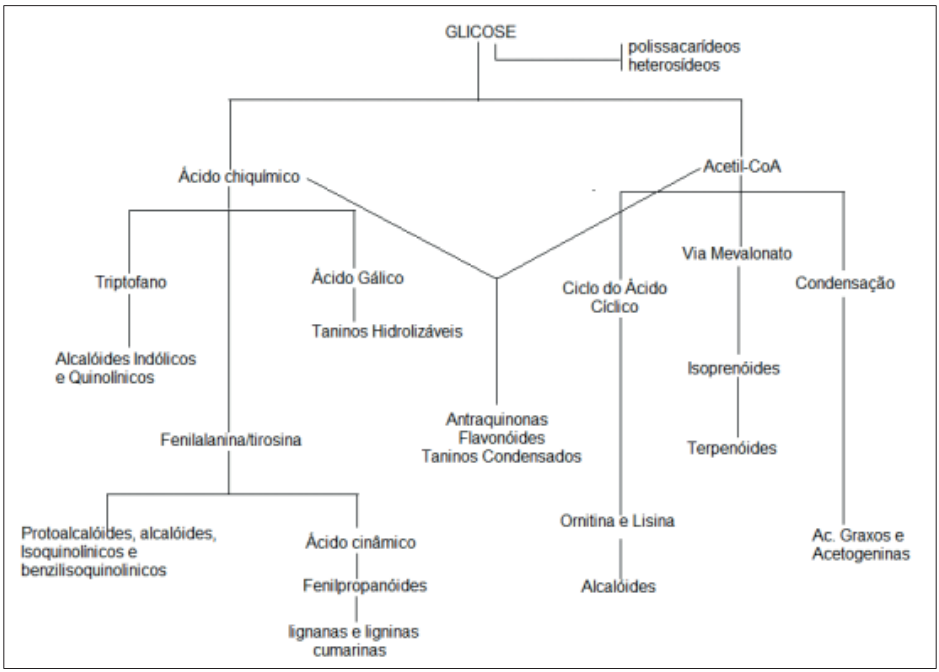


Figura 1: Ciclo biossintético dos metabólitos secundários

Fonte: SANTOS (1999)

Para Simões et al. (2007), de modo geral, a origem de todos os metabólitos secundários pode ser resumida a partir do metabolismo da glicose, via dois intermediários principais: o ácido chiquímico e o acetato. O ácido chiquímico (**Figura 2**) é precursor de taninos hidrolisáveis, cumarinas, alcaloides derivados dos aminoácidos aromáticos e fenilpropanoides, compostos que tem em comum a presença de um anel aromático na sua constituição; já os derivados do acetato são os aminoácidos alifáticos e os alcaloides derivados deles; terpenoides, esteroides, ácidos graxos e triglicerídeos (LEITE, 2008). Tais substâncias podem sofrer interferência externa em sua produção biológica. Têm-se provado que o clima, a temperatura, os raios ultravioleta, ou até mesmo a disponibilidade de água são fatores que influenciam na produção dessas substâncias (BARBOSA, 2014).

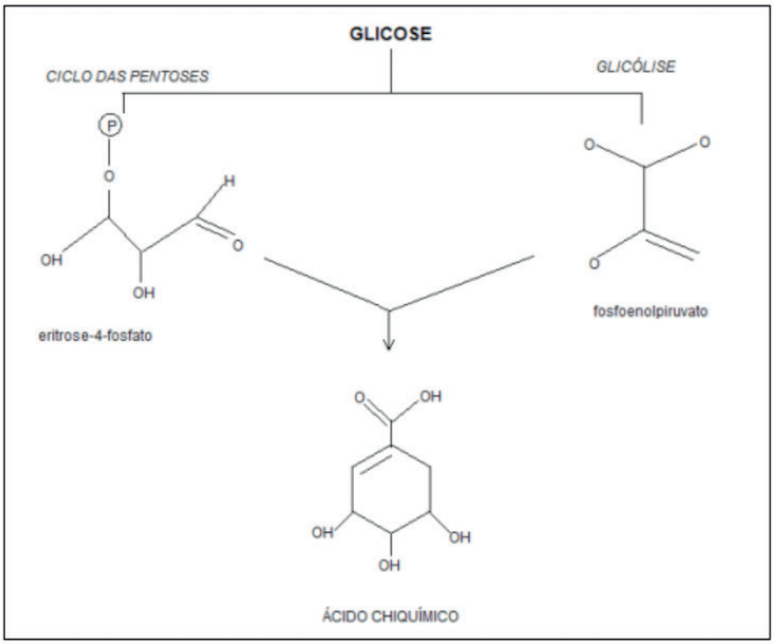


Figura 2: Biossíntese do ácido chiquímico

Fonte: SANTOS (1999)

Entre os compostos fenólicos, os taninos são considerados como antinutrientes por causa do efeito adverso na digestibilidade da proteína (BENEVIDES et al., 2015). Os taninos são classificados de acordo com sua estrutura química em dois grupos: taninos hidrolisáveis e taninos condensados. Os taninos hidrolisáveis são derivados do ácido chiquímico, que por sua vez é formado pela condensação aldólica de dois metabólitos da glicose conforme. Uma vez formado, o ácido chiquímico pode ser metabolizado em ácido gálico, que é um precursor dos galitaninos, exemplo de tanino hidrolisável. Os taninos hidrolizáveis incluem os galitaninos e os elagitaninos, polímeros derivados dos ácidos gálico e elágico vistos na **Figura 3**. Os taninos galotaninos, são encontrados na maioria das frutas como caqui e banana e os taninos elagitaninos são utilizados no tratamento preventivo de câncer e encontrados em frutas vermelhas como morango, framboesa e amora.

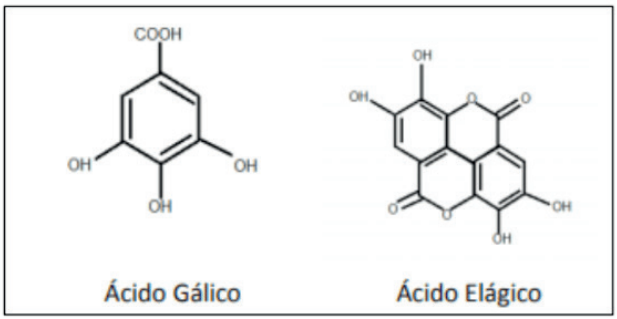


Figura 3: Estrutura do ácido gálico e ácido elágico

Fonte: BARBOSA (2014)

Os taninos condensados (**Figura 4**), que representam um dos grupos mais importantes e diversificados entre os produtos de origem natural, são derivados dos flavonoides através de um mecanismo complexo e ainda não totalmente elucidado e são mais comuns na dieta humana do que os taninos hidrolisáveis, sendo encontrados em vegetais como: uva, pêra, maçã, maracujá, cacau, romã, açaí, nozes, amêndoas, cravo, canela, feijão vermelho e suas bebidas derivadas, no cacau e chocolate (CASTEJON, 2011).

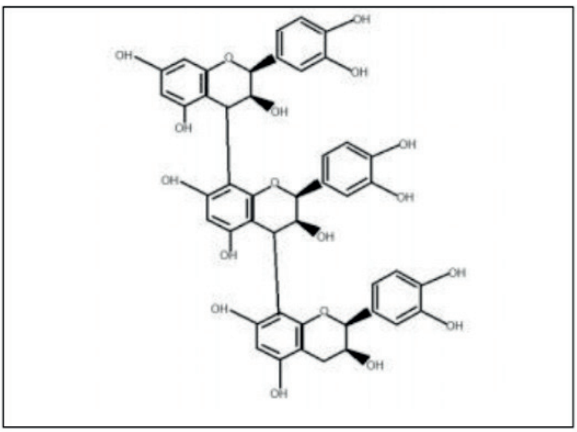


Figura 4: Estrutura de Taninos condensados

Fonte: BARBOSA (2014)

Os taninos condensados possuem em sua estrutura química um grupo de polihidroxi-flavanol-3, produtos do metabolismo do fenilpropanol. As moléculas têm grande variação estrutural, resultante de padrões de substituições entre unidades flavânicas, diversidade de posições das ligações e a estereoquímica (BARBOSA, 2014).

3 I CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS DOS TANINOS E SUAS PRINCIPAIS INTERAÇÕES

Como metabólitos secundários, os taninos são compostos fenólicos de grande interesse econômico e ecológico. Apresentam solubilidade em água e peso molecular compreendido entre 500 e 3000 Dalton, possuindo a habilidade de formar complexos insolúveis em água com proteínas, gelatinas e alcaloides. Tais compostos são responsáveis pela adstringência de muitos frutos e produtos vegetais, devido à precipitação de glicoproteínas salivares, o que ocasiona a perda da lubrificação (MONTEIRO et al., 2005). O grupo de compostos flavonoides, do qual os taninos fazem parte, apresentam em sua composição ao menos um anel aromático com um ou mais grupos hidroxílicos, sendo estes grupos substituintes que incluem seus grupos funcionais (ROCHA et al., 2011).

Historicamente, plantas ricas em taninos eram utilizadas para transformar a pele dos animais em couro. Isto porque estes compostos são capazes de se complexar com macromoléculas criando fibras de colágeno na pele adquirindo resistência ao calor, água e abrasivos (BARBOSA, 2014).

Além de estarem presentes em diversos alimentos de origem vegetal, citados anteriormente neste trabalho, taninos também estão presentes em bebidas de consumo humano, nas quais são responsáveis pelo sabor adstringente de vinhos, sucos de frutas, chás e outras bebidas. O ácido tânico é utilizado na produção de cerveja para reduzir a concentração proteica pela precipitação como complexos taninoproteicos. As proantocianidinas e antocianidinas (tipos de taninos condensados) têm grande importância para o desenvolvimento de sabor e aparências do vinho tinto em seu processo de envelhecimento (CASTEJON, 2011).

Embora sejam conhecidos os benefícios farmacológicos que esta classe de compostos possuem graças à capacidade que os mecanismos de ação dos taninos tem em se complexar com íons metálicos (ferro, manganês, vanádio, cobre, alumínio, cálcio, entre outros), e possuir atividade antioxidante e sequestradora de radicais livres, podem também causar o escurecimento enzimático de frutas além de possuir uma outra habilidade que confere aos taninos o caráter antinutricional, que é a capacidade de complexação com macromoléculas, como as proteínas e polissacarídeos, reduzindo significativamente a biodisponibilidade mineral e a digestibilidade proteica no organismo humano (BARBOSA, 2014; PEREIRA e CARDOSO, 2012).

3.1 Atividade biológica

Os metabólitos secundários vegetais destacam-se na área da farmacologia devido a seus efeitos biológicos sobre a saúde da espécie humana (PEREIRA, 2012). Diversos estudos sobre atividade dos taninos evidenciaram importante ação antibacteriana, ação sobre protozoários, na reparação de tecidos, regulação enzimática e proteica, entre outros. Estes efeitos dependem da dose, tipo de tanino ingerido e período de ingestão. Atividades

bactericidas e fungicidas ocorrem por três características gerais comuns aos dois grupos de taninos: complexação com íons metálicos; atividade antioxidante e sequestradora de radicais livres; habilidade de complexar com outras moléculas, principalmente proteínas e polissacarídeos (CASTEJON, 2011).

Antioxidantes são compostos capazes de retardar a velocidade da oxidação através de um ou mais mecanismos impedindo a formação de radicais livres e complexação de metais. A atividade antioxidante de compostos fenólicos, dos quais incluem os taninos, deve-se principalmente às suas propriedades de oxido-redução desempenhando um papel significativo na absorção e neutralização de radicais livres, atuando como quelante de oxigênio (SCHAFRANSKI, 2019).

Os taninos são considerados nutricionalmente indesejáveis porque precipitam proteínas, inibem enzimas digestivas e afetam a utilização de vitaminas e minerais podendo, ainda, em alta concentração, desenvolver câncer de bochecha e esôfago. Acredita-se que altos teores de taninos ingeridos por animais domésticos, em alimentos como sorgo ou farinha de sementes de uva, podem levar à morte (MONTEIRO et al., 2005).

3.2 Complexo taninos-proteínas

A presença de pequenas quantidades de taninos em frutos confere-lhes características sensoriais desejáveis, ditas como “o corpo da fruta”. No entanto, quantidades maiores conferem aos frutos e outros alimentos características adstringentes. A sensação de adstringência é gerada devido à propriedade que os taninos apresentam de precipitar proteínas. Quando em contato com as proteínas da saliva, forma um complexo insolúvel que popularmente se caracteriza pela sensação “amarrando a língua” (DEGÁSPARI, 2004).

Os complexos taninos-proteínas podem ser reversíveis ou irreversíveis. Os reversíveis são estabelecidos por pontes de hidrogênio e interações hidrofóbicas, enquanto que os irreversíveis ocorrem em condições oxidativas via ligações covalentes. A capacidade de complexação varia com a estrutura química. Peso molecular e a flexibilidade da molécula são fatores importantes no processo de complexação. Se o peso molecular é muito alto, a molécula pode não intercalar entre os espaços interfibrilares das proteínas ou macromoléculas; se é muito baixo, a molécula fenólica não forma número suficiente de ligações que mantenham a estabilidade. Os complexos irreversíveis ocorrem, na planta, quando os tecidos são danificados, tanto por auto oxidação quanto por oxidação catalisada por enzimas (CASTEJON, 2011).

Segundo BARBOSA (2014), a capacidade de complexação desses compostos deve-se entre outros fatores à presença de grupos hidroxilafenólicos, que permite a formação de ligações cruzadas estáveis com proteínas e a capacidade de combinação com celulose e pectina para formar complexos insolúveis.

Pode-se afirmar que os complexos taninos/proteínas quando formados, se mantém estáveis graças às ligações de hidrogênio. No entanto, para que estas ligações permaneçam

de forma duradoura, é necessário que haja um limite definido sobre o peso molecular dos taninos, pois para que haja um acoplamento perfeito entre as moléculas o tanino não pode ser nem muito grande ou não se encaixaria nos espaços interfibrilares das proteínas e nem deve ser muito pequeno ou as ligações de hidrogênio não serão suficientes para mantê-los unidos. Por serem fenólicos, os taninos são muito reativos quimicamente, formam pontes de hidrogênio, intramoleculares e intermoleculares. Um mol de taninos pode ligar-se a doze moles de proteínas; fundamentando-se nessa propriedade pode-se identificar taninos por teste de precipitação de gelatinas, por exemplo (MONTEIRO et al., 2005).

Encontrar métodos de redução no teor de taninos é de grande interesse, pois este fator antinutricional tem a capacidade de reduzir drasticamente a digestibilidade. A alta temperatura altera os compostos da parede celular e decompõem certos compostos fenólicos. Por isso, um dos métodos mais eficientes de se eliminar certos fatores antinutricionais, é aquecer os alimentos (BARBOSA, 2014).

4 | PRINCIPAIS MÉTODOS DE QUANTIFICAÇÃO DE TANINOS

Os compostos fenólicos são definidos como substâncias que possuem um anel aromático com um ou mais substituintes hidroxílicos, incluindo seus grupos funcionais (**Figura 5**). Estão amplamente distribuídos no reino vegetal, englobando desde moléculas simples até outras com alto grau de polimerização. Os taninos são encontrados em muitas frutas, sendo caracterizados como compostos fenólicos de alto peso molecular, que precipitam proteínas, incluindo proteínas salivares da cavidade oral. Essas propriedades são fundamentais para explicar o papel dos taninos na proteção vegetal contra patógenos e na detenção de herbívoros que se alimentam destas plantas. Considerando a grande diversidade química de compostos fenólicos distribuídos na natureza, diferentes solventes são empregados no processo de extração e diferentes metodologias analíticas são empregadas no processo de quantificação destes compostos (ROCHA et al., 2011).

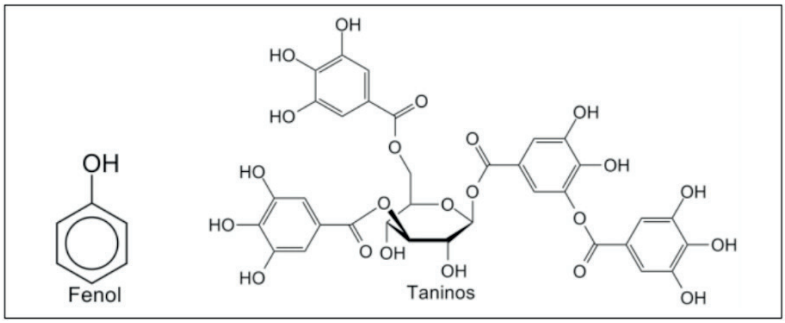


Figura 5: Diferenças nas estruturas fenólicas

Fonte: SCHAFRANSKI (2019)

Os taninos têm sido quantificados por diversos tipos de ensaios, como precipitação de metais ou proteínas e por métodos colorimétricos, sendo esses últimos mais comuns. Os métodos mais apropriados para determinação de taninos são os ensaios com precipitação de proteínas. Alguns ensaios colorimétricos são usados para quantificar grupos de taninos específicos, muito embora estes métodos sejam amplamente usados para analisar taninos de uma maneira geral, como no caso de taninos hidrolisáveis (MONTEIRO et al., 2005).

O método de Folin-Ciocalteou é empregado com o objetivo de detectar todas as classes de compostos poli-hidroxifenólicos. Como o reagente Folin-Ciocalteou reage com alguns compostos não fenólicos que também apresentam atividade antioxidante e apresenta elevada correlação com métodos usados para avaliar atividade antioxidante, alguns autores sugerem que este método seja empregado para determinar capacidade antioxidante total (ROCHA et al., 2011).

O método colorimétrico é o ideal para se detectar alguns grupos de taninos específicos sendo que o mais recomendado é o método de Folin-Denis. Este método não faz distinção entre compostos fenólicos e outros materiais redutores ou antioxidantes, como o ácido ascórbico, que podem formar precipitados interferindo na leitura espectrofotométrica. Para quantificar taninos condensados, os métodos mais utilizados são o butanol - HCL e o vanilina. O método da vanilina, depende da reação da vanilina com os taninos para se formar complexos coloridos e de fatores como tipo do solvente, tempo de reação, temperatura e ainda concentração da própria vanilina (BARBOSA, 2014).

Segundo FARIAS et al., (2019) a determinação quantitativa de polifenois totais pode ser realizada pelo método Folin-Denis da seguinte forma: 1,00 g do extrato metanólico foi diluído em água em sistema ultrasonico, e após completa dissolução, filtrou-se e transferiu-se o conteúdo para um balão volumétrico de 100 mL e completou-se o volume com água. Transferiu-se 1,0 mL dessa solução extrativa para balões volumétricos de 50 mL (triplicata), acrescentouse 1 mL do reativo Folin-Denis e 20 mL de água destilada, seguido

por agitação e repouso por cinco minutos. O volume final foi completado por 10 mL da solução de carbonato de sódio 20 % e água destilada. A mistura foi homogeneizada e deixada em repouso por 10 minutos sob ausência de luz. Após esse período efetuou-se a leitura da absorbância à λ = 650 nm em espectrofotômetro (UNICO UV/VIS, modelo 2100). As absorbâncias obtidas foram utilizadas para os cálculos dos polifenóis totais.

Estudos afirmam que a concentração de taninos, varia de acordo com o período da colheita, o ano, o tipo e a variedade do fruto podendo encontrar diferentes concentrações (BARBOSA, 2014). Há muitas pesquisas que buscam encontrar meios para reduzir a quantidade de taninos dos alimentos. Para a extração de compostos fenólicos totais e taninos destaca-se o uso de acetona a 70% e etanol a 95%, mas é importante considerar as perdas de nutrientes importantes para o consumo dos vegetais. Técnicas que envolvem a cocção também obtiveram sucesso na remoção de taninos devido suas características químicas (ROCHA et al., 2011).

5 I CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os alimentos, além de possuírem substâncias nutritivas e imprescindíveis para o bom funcionamento do organismo, podem apresentar diversos fatores antinutricionais em sua composição. Fatores antinutricionais são substâncias sintetizadas pelas plantas, através do metabolismo vegetal, pertencentes à classe dos metabólitos secundários, e atuam como mecanismo de defesa contra possíveis predadores ou patógenos. Como metabólitos secundários, os taninos são compostos fenólicos considerados como antinutrientes por causa do efeito de interação com proteínas que é o mecanismo responsável pelo efeito adstringente, podendo também reduzir a digestibilidade de carboidratos e minerais, diminuir a atividade de enzimas digestivas, além de causar danos à mucosa do sistema digestivo ou exercer efeitos tóxicos sistêmicos.

Os taninos têm sido quantificados por diversos tipos de ensaios, como precipitação de metais ou proteínas e por métodos colorimétricos, sendo esses últimos mais comuns. Os métodos mais apropriados para determinação de taninos são os ensaios com precipitação de proteínas. O método colorimétrico é o ideal para se detectar alguns grupos de taninos específicos sendo que o mais recomendado é o método de Folin-Denis. Novos métodos estão sendo estudados e testados.

Apesar da possibilidade dos efeitos discutidos ao longo do capítulo, relatos de efeitos nocivos e graves são raramente encontrados, isso se deve pelo costume do consumo de alimentos de origem vegetal ser com os alimentos considerados já amadurecidos, estando assim com baixa concentração desses compostos. Estudos afirmam que a concentração de taninos, varia de acordo com o período da colheita, o ano, o tipo e a variedade do fruto podendo encontrar diferentes concentrações.

REFERÊNCIAS

BARBOSA, Natanael Cardoso. UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DOS FATORES ANTINUTRICIONAIS: TANINOS, INIBIDORES DE PROTEASES E LECTINAS. 2014. 87 f. TCC (Graduação) - Curso de Química, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás, Anápolis, 2014.

BENEVIDES, Clícia Maria de Jesus et al. Fatores antinutricionais em alimentos: revisão. Segurança Alimentar e Nutricional, [s.l.], v. 18, n. 2, p.67-79, 10 fev. Universidade Estadual de Campinas. 2015.

CASTEJON, Fernanda Vieira. Taninos e saponinas. Seminário apresentado junto à disciplina Seminários Aplicados do Programa de Pós-Graduação–Universidade Federal de Góias, Goiânia, 2011.

DEGÁSPARI, Cláudia. Propriedades Antioxidantes de Compostos Fenólicos. 2004. 8 f. Dissertação (Doutorado) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2004.

LEITE, J. P. V., Fitoterapia: bases científicas e tecnológicas. 1.Ed. São Paulo: Atheneu, 344p. 2008.

MONTEIRO, Julio Marcelino et al. Taninos: uma abordagem da química à ecologia. Química Nova, [s.l.], v. 28, n. 5, p.892-896, out. 2005.

PEREIRA, R. J; CARDOSO, M G. – Metabólicos secundários vegetais e benefícios antioxidantes – J. biotec.biodivers. v.3, n. 4: p 146-152, nov. 2012.

ROCHA, Wesley Silveira et al. Compostos fenólicos totais e taninos condensados em frutas nativas do cerrado. Revista Brasileira de Fruticultura, [s.l.], v. 33, n. 4, p.1215-1221, dez. 2011.

SANTOS, R. I. Metabolismo básico e origem dos metabólitos secundários. In: Simões, C.M.O et al. Farmacognosia: da planta ao medicamento. Universidade/UFRJ/EDDA/UFSC Porto Alegre, 1999.

SCHAFRANSKI , Kathlyn. Extração e caracterização de compostos fenólicos de folhas de amoreira preta (Morus nigra L.) e encapsulamento em esferas de alginato. 2019. 102 p. Dissertação (Pós-graduação em biotecnologia) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Paraná, 2019.

SILVA, Mara Reis; SILVA, Maria Aparecida Azevedo Pereira da. Aspectos nutricionais de fitatos e taninos. Revista de Nutrição, [s.l.], v. 12, n. 1, p.21-32, abr. 1999.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMAN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R., Farmacognosia: da planta ao medicamento. Florianópolis: Editora da UFSC, 1102p. 2007.

CAPÍTULO 7

UTILIZAÇÃO DA HOMEOPATIA NO SUS E SEUS ESTIGMAS SOCIOCULTURAIS

Data de aceite: 01/03/2021
Data de submissão: 29/01/2021

João Carlos Espósito Neto da Silva
Centro Universitário Sudoeste Paulista
Salto do Itararé-PR
http://lattes.cnpq.br/8278705038616203

Julia Fernanda Mendes
Centro Universitário Sudoeste Paulista
Fartura-SP
https://orcid.org/0000-0002-4657-4961

Maria Eduarda Castanhola
Centro Universitário Sudoeste Paulista
Bernardino de Campos-SP
http://lattes.cnpq.br/9767914302975090

Ranieri Alawara Souza Santos
Centro Universitário Sudoeste Paulista
Fartura-SP
http://lattes.cnpq.br/5966266508319439

Luciene Patrici Papa
Centro Universitário Sudoeste Paulista
Botucatu-SP
http://lattes.cnpq.br/5461777501561577

RESUMO: A homeopatia é uma terapia médica que se baseia no tratamento utilizando-se substâncias naturais, sendo que sua utilização no SUS já está estabelecida. Entretanto, ainda, os profissionais da saúde desconhecem o embasamento científico existente acerca dessa terapia. Assim, o presente trabalho tem por objetivo verificar a utilização do método terapêutico de homeopatia, enfatizando preconceitos enfrentados pelos profissionais da saúde, com auxílio de revisão de literatura. Atualmente, a homeopatia vem se tornado cada vez mais utilizada e popular em todo o mundo, contribuindo tanto para a saúde individual quanto para a coletiva. Para o desenvolvimento dos medicamentos homeopáticos são descritos princípios fundamentais, sendo eles: Lei da semelhança, Utilização de doses mínimas e o Princípio do unicismo. Embora a homeopatia não possua danos colaterais, durante o início do tratamento pode ocorrer o agravamento dos sintomas, para depois melhorá-los. Cabe ressaltar que esse método terapêutico se distingue das práticas médicas alopáticas no que diz respeito à visão do doente. A homeopatia considera a inexistência de doenças, mas sim, a existência de doentes, levando a quebra de paradigmas entre fármaco e doença. Apesar do preconceito referente aos tratamentos homeopáticos, estudos experimentais e clínicos enfatizam e confirmam sua eficácia e segurança terapêutica.

PALAVRAS - CHAVE: Homeopatia. Medicamentos Homeopáticos. Estigmas socioculturais.

USE OF HOMEOPATHY IN SUS AND ITS SOCIAL AND CULTURAL STIGMA

ABSTRACT: The homeopathy is a medical therapy which only uses natural elements. Although it is already used in SUS (Unified Health System), the health care providers usually deny its efficacy due to lack of information. Therefore, this present study aim to analyze the main

use of homeopathic medicine and describe its bias, by review of literature. Nowadays, the homeopathy is quite popular around the world and it's being increasingly used to individual and public heath care. There are three basic principles in the homeopathic treatment: Like cures like, known as the law of similars, The greater the dilution the greater its potency, known as the law of infinitesimal dose, and An illness is specific to the individual, meaning that which human and which desease is unique. Because of the law of similars, it is usual to feel an increasing of the desease symptons in the beggining of the treatment, but side-effects are nonexistents. Unlike the allopathy, the homeopathy takes which human and desease as unique, using only personalized treatment. Despite the homeopathy social and cultural stigma, cientific data proves that it is an accurate medical therapy.
KEYWORDS: Homeopathy. Homeopathic medicine. Social and cultural stigma.

INTRODUÇÃO

A Homeopatia se apresenta como um sistema médico e terapêutico, que se baseia em fundamentos transparentes, de fácil reprodução e entendimento. Alicerça-se no poder que as substâncias da natureza (dos reinos mineral, vegetal e animal) tem de alterar o estado de saúde das pessoas (PUSTIGLIONE, 2010). No Brasil, em 2006, o Ministério da Saúde (MS) lançou a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), oferecendo aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), principalmente no âmbito da Atenção Primária à Saúde (APS), a homeopatia, fitoterapia, acupuntura, entre outras técnicas terapêuticas (BARROS; FIUZA, 2014).

A utilização da homeopatia no SUS foi incentivada com a implantação da PNPIC. Entretanto, devido ao desconhecimento, a ignorância ou a negação dos pressupostos homeopáticos e suas evidências científicas pela classe médica e científica, ainda geram preconceitos que se perpetuam há décadas, agravados pela ausência do ensino regular da homeopatia na grade curricular das faculdades de medicina (BARROS; FIUZA, 2014). Segundo Fontenele et al. (2013), os gestores declararam a resistência dentro das administrações públicas municipais e a baixa aceitação destas práticas por parte dos profissionais da APS.

Desta forma, o objetivo deste trabalho foi verificar a utilização da homeopatia pelos profissionais da saúde, verificando os preconceitos existentes e contrapô-los com resultados científicos, utilizando-se revisão de literatura.

DESENVOLVIMENTO DO ASSUNTO

A homeopatia é um dos métodos da Medicina Complementar e Alternativa (MCA) mais utilizado e com crescente popularidade em todo o mundo. A medicina homeopática é reconhecida como prática, em vários países como a Bélgica, Bulgária, Alemanha, Hungria, Letónia, Portugal, Roménia, Eslovénia e Reino Unido (EUROPEAN COMMITTEE FOR HOMEOPATHY, 2016).

Trata-se de prática utilizada em diversos países, trazendo importantes contribuições à saúde individual e coletiva há mais de duzentos anos. No Brasil, a homeopatia foi reconhecida como prática médica desde o final do século XIX e como especialidade médica pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) desde 1980. Entretanto, devido à falta de conhecimento científico da classe médica, ainda se observa preconceito por parte dos profissionais da saúde que não a utilizam (BARROS; FIUZA, 2014).

Segundo Pustiglione (2010) os remédios homeopáticos seguem princípios fundamentais em seu desenvolvimento. Observa-se como a "Lei da Semelhança" que se baseia no princípio de que toda substância que é capaz de provocar determinados sintomas em uma pessoa sadia também é capaz de curar uma pessoa doente que apresente estes mesmos sintomas. Trata-se da ideia de que o medicamento só cura doenças em virtude de sua capacidade de tornar o homem doente e que somente as doenças cujos sintomas são semelhantes aos que os medicamentos provocam são curadas.

Outro princípio fundamental é "Utilização de Doses Mínimas", o qual se baseia em quanto menor a dose da substância maior a melhora observada no paciente. E quanto maior o processo de agitação dos frascos (dinamização), mais profundo e duradouro o efeito, despertando assim, o potencial efeito curativo das substâncias utilizadas na fabricação dos medicamentos. Por fim, o último princípio é a prescrição de um remédio único (unicismo), que se baseia na busca de um medicamento que abranja o maior grau de similitude e coerência com a totalidade sintomática do caso, enxergando assim o indivíduo em sua integralidade (PUSTIGLIONE, 2010).

Ainda, Souza; Peixoto (2015) enfatizam que a homeopatia trata o objeto de estudo é o "sujeito doente" e não a doença. Para o autor,

> "Estar doente não é só estar com uma pneumonia, é qualquer coisa no teu estado do humor, no teu estado de ânimo; tudo é doença, uma diferente postura em relação a alguma situação; um exagero em ver uma situação, um exagero na sua maneira de responder em determinadas situações da vida, isso tudo é doença, eu acho" (SOUZA; PEIXOTO, 2015, p. 221).

Desta forma, considera-se a doença como expressão do desequilíbrio da energia vital, que se manifesta antes mesmo de que qualquer entidade clínica apareça, indicando implicitamente a noção de totalidade (SOUZA; PEIXOTO, 2015).

A homeopatia não possui efeitos colaterais, no entanto, há evidências de que ocorre primeiramente uma piora dos sintomas para depois melhorar, não é a intenção, mas pode acontecer. O fármaco homeopático provoca no organismo reações parecidas com a doença natural, porém levemente mais grave, sendo assim, o doente pode vivenciar uma passageira agravação dos sintomas, mas que não compromete o caminho da cura ou seu estado geral (DENEZ, 2015).

Nas práticas médicas, a alopatia está voltada para a entidade nosológica, mesmo que modulada por características individuais. Já na homeopatia ela é dirigida pelo conjunto

das expressões sintomáticas de um dado paciente. Essa distinção de visualização do doente, se expressa também no significado do que seja o medicamento. Na alopatia, o medicamento se relaciona de modo direto e recíproco, isto é, para determinada doença cabe determinado medicamento (ou categoria de fármaco) e vice-versa. Por outro lado, na homeopatia, ao considerar um conjunto de variáveis pessoais (que incluem a entidade nosológica), compreende-se que não existem doenças, mas doentes. Se, então, o que é tratado é o doente, quebra-se a relação direta e recíproca entre fármaco e doença. Como consequência, para pessoas com a mesma entidade nosológica é possível administrar medicamentos diferentes (CAMPELLO; LUZ, 2012; SOUZA; PEIXOTO, 2015).

Apesar das dificuldades encontradas no desenvolvimento de pesquisas na área, seja pelos aspectos metodológicos e/ou pela ausência de apoio institucional e financeiro, o conjunto de estudos experimentais e clínicos realizados, que fundamentam os pressupostos homeopáticos e confirmam a eficácia e a segurança da terapêutica, é prova inconteste de que "existem evidências científicas em homeopatia", contrariando o preconceito arraigado à cultura médica, científica e popular (SOUZA; PEIXOTO, 2015).

Entretanto, alguns estudos evidenciam a eficácia dos tratamentos homeopáticos frente aos problemas de saúde pública. Adler et al. (2013) conduziram um estudo piloto, randomizado, com grupos paralelos, duplo-cego e controlado com placebo, para avaliar a eficácia e a tolerabilidade de potências cinquenta-milesimais de *Opium* e de *Erythroxylum coca* como tratamento complementar para sintomas de dependência de cocaína. Os pacientes receberam tratamento convencional do CRATOD (Centro de Referência de Álcool, Tabaco e outras Drogas) e homeopatia (1 glóbulo de sacarose diário de *Opium* LM2 nas semanas 1 e 2 e *Erythroxylum coca* LM2 nas semanas 3 e 4), enquanto que no grupo controle era administrado o tratamento convencional do CRATOD e 1 glóbulo inerte de sacarose diário por dia. A análise intragrupos sugeriu frequência menor de episódios de fissura prolongados e indicando que o medicamento contribuiu para a redução da fissura no grupo tratado com homeopatia, em comparação com o grupo tratado com placebo.

Ainda, Rabello et al. (2014) relataram estudos englobando 36 casos de tratamento homeopático de crianças com diagnóstico clínico de asma brônquica. A asma é uma doença heterogênea caracterizada por inflamação crônica e hiperresponsividade das vias aéreas, sendo tratada, basicamente com broncodilatadores de curta ação, corticoides orais, corticoides inalatórios, antileucotrienos e broncodilatadores de longa ação (CRUZ et al., 2012). Os 36 casos relatados estudados apresentaram como medicamentos mais utilizados *Arsenicum album*, *Phosphorus*, *Antimonium tartaricum* e *Pulsatilla nigricans*. O método de escolha para a utilização dos medicamentos, foi observando-se os sintomas mais idiossincrásicos e modalizados em cada caso particular e dados em dose única ou diluídos em água, repetidos ou não de acordo com o prognóstico homeopático. A maioria dos pacientes foi acompanhada por um ano (19,44%). O resultado revelou redução do número de crises com consequente redução da procura por serviços de urgência e

emergência (55,55%). Cerca de um terço dos pacientes não apresentaram mais crises de broncoespasmo após o início do tratamento e a retirada gradual dos medicamentos convencionais foi aplicada a 100% dos pacientes (RABELLO et al., 2014).

A homeopatia também já foi utilizada em casos de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), que é uma combinação de atenção perturbada (visual, tátil, auditiva e proprioceptiva) e hiperatividade/impulsividade, um dos distúrbios mais comuns da infância. No relato de caso de Mello (2017), um paciente de 5 anos foi tratado por associação de medicação homeopática ao tratamento alopático já instituído. A base do tratamento alopático para TDAH inclui o uso de aminas simpaticomiméticas, como a anfetamina e o metilfenidato (Ritalina®). Optou-se, após avaliação do resultado da repertorização, por prescrever *Hyoscyamus niger* 6CH, 5 gotas por dia, por 60 dias. Após sessenta dias de tratamento, o paciente começou a apresentar melhora significativa do quadro, permitindo iniciar o desmame das medicações alopáticas. A Ritalina® foi suspensa em agosto de 2016, quando se iniciou o desmame da Risperidona e aumentou-se o intervalo da administração do 29 *H. niger* para dias intercalados. Com estas alterações no tratamento o paciente começou a demonstrar agitação e apresentou retorno dos tiques, sendo optado novamente pelo uso diário da Risperidona e do *H. niger*. Com nova estabilização do quadro, reiniciou-se o desmame da Risperidona, mantendo-se o uso diário do *H. niger*. Em Fevereiro de 2017 a Risperidona foi suspensa e o uso do *H. niger* passou a ser em dias intercalados. Após acompanhamento por um período de sessenta dias o paciente não apresentou piora do quadro, possibilitando a manutenção do tratamento. Mesmo apresentando persistência do quadro de TDAH, a intensidade dos sintomas encontra-se muito reduzida, propiciando um bom convívio familiar e social e um bom desempenho escolar.

A homeopatia é muita utilizada no período de gestação, em que ocorrem muitas modificações e adaptações físicas, mentais e fisiológicas no organismo e todas essas mudanças podem apresentar alguns fatores de risco. A placenta durante a gravidez se interpõe a medicamentos, entretanto, não funciona uma barreira, mas sim, como uma membrana bastante permeável à grande maioria das substâncias ingeridas pela gestante, portanto, a homeopatia, pela ausência de efeitos secundários, se apresenta como uma terapia segura e eficaz (VILHENA, 2012). Os medicamentos homeopáticos ajudam a contornar pequenos males que são comuns na gravidez e afetam a rotina da gestante como: náusea, vômito, retenção hídrica, anemia, constipação, ansiedade, má circulação, problema digestivo, cistite, hemorroida, hipertensão, diabetes, depressão, excesso de peso, entre outros. A homeopatia ajuda ainda a preparar a mãe para o momento do parto apresentando um ótimo resultado melhorado a dilatação do colo uterino, ajudando a induzir o trabalho de parto e reduzindo o seu tempo, diminuindo as dores e auxiliando no controle de hemorragias e expulsão da placenta (LIMA et al., 2012) .

O pós-operatório é um momento delicado onde as mães possuem restrições quanto ao uso dos medicamentos alopáticos devido à fase da amamentação. Nesse período, a

homeopatia se apresenta como opção no tratamento das dores sofridas pelas mães como: intumescimento mamário, febre súbita do leite, ausência ou excesso de leite, hemorragia pós- parto, cansaço pós-parto e principalmente a ansiedade e depressão pós-parto que, muitas vezes, são situações vividas pelas mães que não relatam essa situação aos familiares por medo da condenação e das críticas a partir do sentimento de não amar o filho que acabou de nascer (GRIFFTH, 2009) .

O bebê recém-nascido, também precisa de cautela quanto a administração de medicamentos, assim, a homeopatia aparece como sendo uma boa alternativa por ser um tratamento suave e que ajuda a fortalecer o sistema imunitário dos bebês (GAGLIARD, 2016). O tratamento homeopático é eficiente no combate à cólica, gripe, conjuntivite, icterícia, asma e alergia e, auxilia ainda diminuindo as ocorrências de episódios de choro constante, grito, encolhimento de pernas, face avermelhada, face pálida, dificuldade de respiração e dores, promovendo alivio e controle dos sintomas, sendo livre de efeitos colaterais (GIRÃO RAN, 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A homeopatia é um tratamento terapêutico medicinal e de prática secular. Entretanto, os profissionais de saúde ainda não o indicam devido à falta de conhecimento, uma vez que existem dificuldades no desenvolvimento de pesquisas na área, seja por dificuldades metodológicas ou de apoio financeiro. Ainda, embora seja regulamentada pelo SUS, a terapia homeopática não apresenta difusão no Brasil. Desta forma, observa-se a necessidade da existência de médicos homeopatas atuando nas Unidades Básicas de Saúde e que os profissionais de atendimento básico sejam atualizados quanto a utilização desse recurso terapêutico, uma vez que são utilizados remédios seguros e sem efeitos danosos ao paciente, testados e aprovados pela comunidade científica.

REFERÊNCIAS

ADLER, U.C. et al. Homeopatia na fissura por cocaína-crack: estudo randomizado, duplo- cego e placebo controlado (Estudo COCACRACK). **Rev Psiq Clín**, v. 40, n. 6, p. 241-242, 2013.

BARROS, N. F.; FIUZA, A. R. Evidence-based medicine and prejudicebased medicine: the case of homeopathy. **Cadernos de Saúde Pública**, v.30, n.11, p.2368- 2376. 2014.

CAMPELLO, M. F; LUZ, H. S. **A Racionalidade Médica Homeopática.** In: Luz MT, Barros NF (Org.). Racionalidades Médicas e Práticas Integrativas em Saúde. Rio de Janeiro: UERJ/ IMS/LAPPIS; p 73-102, 2012.

CRUZ, A. A. et. al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. **J Bras Pneumol**., v.38, supl.1, S1-S46, 2012.

DENEZ, K. B. Percepções dos usuários da clínica pública ou privada sobre a homeopatia e acesso aos medicamentos homeopáticos. **Universidade Federal De Santa Catarina UFSC**. v 1: 25 -220, 2015

EUROPEAN COMMITTEE FOR HOMEOPATHY, 2016. Disponível em: <http://homeopathyeurope.org/>. Acesso em: 01/08/2020.

FONTENELE, R. P. et al. Fitoterapia na Atenção Básica: olhares dos gestores e profissionais da Estratégia Saúde da Família de Teresina (PI), Brasil. **Cien Saude Colet.**, v. 18, n. 8, p. 2385-2394, 2013.

GAGLIARDI, A. H. **O uso dos medicamentos homeopáticos no controle e tratamento da cólica do lactente.** 2016, 36 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Homeopatia) - Faculdade de Farmácia da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2016.

GIRÃO R.A.N. **Cólica Infantil: Causas, sintomas e tratamento.** 2016, 30p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016.

GRIFFITH, C. **Manual prático de homeopatia: Saiba como, quando, por que e quais remédios usar no tratamento doméstico.** 1ª ed. São Paulo: Cultrix Ltda, 2009.

LIMA, L. et al. A Homeopatia como Alternativa no Tratamento de Distúrbios Reprodutivos. Ci. Anim, v. 22, n.2, p. 25-43, 2012

MELLO, R.O. **Tratamento homeopático em criança com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (relato de caso).** 2017, 34 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Homeopatia), Alpha Educacional, São Paulo, 2017.

PUSTIGLIONE, M. **Organon da arte de curar de Samuel Hahnemann para o século XXI.** São Paulo: Editora Organon, 2010.

RABELLO, G.M. et. al. Relato de uma série de 36 casos de tratamento homeopático de crianças portadoras de asma brônquica e consequente evolução clínica do ambulatório de pediatria da unidade básica Maria Oliveira e Silva – Betim/MG. **Revista de Homeopatia**, v. 77, n. 3/4, 2014.

SOUZA, E.P.V; PEIXOTO, M.A.P. Crenças Epistemológicas e o Processo de Aprendizagem da Homeopatia. **Revista brasileira de educação médica**, v.39, n. 2, p. 218- 225, 2015.

VILHENA, E.C. **Tratamento homeopático em gestantes com sobrepeso ou obesidade e transtorno mental comum: ensaio clínico duplo-cego controlado.** 2012, 133p. Tese (Doutorado em medicina Preventiva) - Faculdade de Farmácia da Universidade de São Paulo, 2012.

CAPÍTULO 8

ALCALOIDES INDOL-MONOTERPÊNICOS ISOLADOS DAS PARTES AÉREAS DE *Palicourea minutiflora* (RUBIACEAE)

Data de aceite: 01/03/2021
Data de submissão: 28/01/2021

Vagner Marques de Moura
Universidade Estadual de Maringá
Maringá – PR
https://orcid.org/0000-0002-8463-9594

André Marcio Araújo Amorim
Universidade Estadual de Santa Cruz
Ilhéus – BA
https://orcid.org/0000-0003-0712-3321

Armando Mateus Pomini
Universidade Estadual de Maringá
Maringá – PR
https://orcid.org/0000-0001-5296-7895

Eduardo Cesar Meurer
Universidade Federal do Paraná
Jandaia do Sul – PR
https://orcid.org/0000-0003-4835-7773

Silvana Maria de Oliveira
Universidade Estadual de Maringá
Maringá – PR
https://orcid.org/0000-0002-4809-3205

RESUMO: O gênero *Palicourea* é caracterizado como uma fonte abundante de alcaloides, principalmente os de núcleos quinolínico e indol-monoterpênico, aos quais são atribuídas diversas atividades biológicas e farmacológicas. O estudo fitoquímico da fração acetato de etila de *Palicourea minutiflora* levou ao isolamento de dois principais alcaloides, o ácido estrictosidínico e vincosamida. A caracterização estrutural desses compostos foi discutida e estabelecida com base em seus dados espectrais, principalmente ressonância magnética nuclear uni e bidimensional (RMN 1D e 2D) e espectrometria de massas (EM), e por comparação com a literatura.
PALAVRAS-CHAVE: *Palicourea minutiflora*, Rubiaceae, Ácido estrictosidínico, Vincosamida.

MONOTERPENE INDOLE ALKALOIDS ISOLATED FROM THE AERIAL PARTS OF *Palicoura minutiflora* (RUBIACEAE)

ABSTRACT: *Palicourea* genus is characterized as an abundant source of alkaloids, mainly those of quinolinic and indole-monoterpene nucleus to which several biological and pharmacological activities are attributed. Phytochemical study of the ethyl acetate fraction from *Palicourea minutiflora* led to the isolation of two major alkaloids strictosidinic acid and vincosamide. Structural characterization of these compounds were discussed and established on their spectral data basis, mainly uni and bidimensional nuclear magnetic resonance (NMR 1D and 2D) and mass spectrometry (MS) and comparison with literature.
KEYWORDS: *Palicourea minutiflora*, Rubiaceae, Strictosidinic acid; Vincosamide.

1 I INTRODUÇÃO

Palicourea Aubl. é um gênero pertencente à tribo Psychotrieae da família Rubiaceae, predominantemente neotropical representado por mais de 700 espécies de arbustos e

pequenas árvores, com maior diversidade na América Central e do Sul (Alexandrino et al., 2019). No Brasil são registradas 74 espécies de ampla ocorrência em todo o seu território e destas, 26 são consideradas endêmicas (Flora do Brasil, 2021).

Algumas plantas como *Palicourea marcgravii*, *P. grandiflora*, *P. aeneofusca*, *P. juruana*, *P. barraensis e P. longiflora* são conhecidas na agropecuária por sua toxicidade em ruminantes (bovinos, ovinos, bubalinos, caprinos e equinos) (Barbosa et al., 2015; Nascimento et al., 2018).

As espécies de *Palicourea* têm sido usadas na medicina popular para o tratamento de alguns distúrbios, incluindo os inflamatórios e câncer (Moura et al., 2019; Volobuff et al., 2019). O uso etnomedicinal por índios, populações do cerrado e da região amazônica tem sido registrado, como por exemplo, *P. coriaceae* indicada no tratamento da obesidade e infecção renal, além de suas propriedades diurética e calmante, e *P. rigida* utilizada no tratamento de doenças pulmonares, hipertensão, malária e nas infecções do trato urinário e do aparelho reprodutor feminino (Kato et al., 2006; Freitas et al., 2011).

O gênero *Palicourea* é caracterizado pela metabolização de compostos de diversas classes, principalmente alcaloides contendo os núcleos indólicos e quinolínicos os quais possuem marcada atividade biológica e são bons marcadores quimiotaxonômicos para classificação das espécies deste gênero. Comumente, em *Palicourea* também são encontrados iridoides, cumarinas, flavonoides, terpenoides e ácidos fenólicos (Ohashi & Oliveira, 2020).

A ação anti-inflamatória tópica do extrato etanólico, fração hexânica e do flavonoide 3-*O*-β-*D*-glicosídeo foi demonstrada em estudo com a planta *P. rigida* (Alves, et al., 2016; Pinheiro et al., 2017), além de sua potencial ação em células de melanoma humano (SK Mel 37) atribuído pela presença do alcaloide vallesiachotamina (Silva et al., 2006). Análise fitoquímica e biológica da espécie *P. hoffmannseggiana* revelou a presença de vários compostos, principalmente alcaloides, naftoquinonas e iridoides os quais demonstraram comprovada atividade antidepressiva, citotóxica, anti-inflamatória e antimalárica (Ohashi & Oliveira 2020).

O potencial antiproliferativo em células tumorais 786-0 (rim) e a inibição da enzima acetilcolinesterase foram evidenciados em *P. crocea* (Volobuff et al., 2019), bem como moderada atividade de alcaloides isolados de *P. sessilis* sobre a enzima acetilcolinesterase (Klein-Júnior et al., 2017).

Recentemente, estudo farmacológico conduzido pelo nosso grupo de pesquisa com extrato, frações e constituintes químicos de *P. minutiflora* revelou importante atividade antiproliferativa em várias linhagens de células tumorais, principalmente em OVCAR-3 (ovário) e U251 (glioma) e potencial ação anti-inflamatória (Moura et al., 2019). Foi também comprovada ação antifúngica e antioxidante do bis-iridoide inédito denominado minutiflorosídeo isolado das partes aéreas da mesma (de Moura et al., 2020).

Assim, o estudo fitoquímico de plantas do gênero *Palicourea* com comprovada

ação terapêutica podem representar uma alternativa tecnológica e econômica viável em relação ao elevado custo, tempo de síntese e validação do desenvolvimento de novos medicamentos no tratamento de doenças de origem inflamatória, cancerígena e microbiana. Neste sentido, o objetivo deste trabalho foi dar continuidade às pesquisas de isolamento e identificação de substâncias bioativas da fração acetato de etila enriquecida em alcaloides obtida das partes aéreas da planta *Palicourea minutiflora*. As estruturas químicas dos alcaloides indol-monoterpênicos isolados foram amplamente discutidas mediante análises de dados espectrais, como ressonância magnética nuclear (RMN 1D e 2D) e espectrometria de massas (EM).

2 I MATERIAIS E MÉTODOS

Todas as etapas do procedimento experimental foram realizadas segundo metodologia já descrita por de Moura e colaboradores (2020), com modificações.

2.1 Materiais e equipamentos

A cromatografia em coluna foi realizada em gel de sílica 60 (Merck, 70-230 mesh) ou gel de dextrana Sephadex LH-20 (Sigma-Aldrich). A cromatografia de camada delgada (CCD) foi realizada em placas de gel de sílica pré-revestidas (TLC Silica gel 60F254 da Merck) e os compostos foram detectados por luz UV (250 e 366 nm) e por pulverização com o agente cromogênico *p*-anisaldeído-H_2SO_4 seguido de aquecimento a 150 °C ou pulverização com solução de Dragendorff.

As rotações ópticas foram medidas em MeOH utilizando polarímetro digital Perkin Elmer 343 a 20 °C e 589 nm, com cela de caminho óptico de 10 mm. O ponto de fusão foi determinado em aparelho digital Microquímica, modelo MQAPF-301, com variação de temperatura de 0 a 350 °C. Os dados ESI (+) - MS foram adquiridos usando um espectrômetro de massa Premier XE triplo quadrupolo (Waters Co.) operando no modo de íon positivo e negativo. Os principais parâmetros de fonte ESI (+) e ESI (-) foram os seguintes: tensão capilar de 2,0-3,5 kV, tensão do cone de 10-45 V e o quadrupolo foi definido para resolução unitária. Os espectros de RMN foram registrados em um espectrômetro VARIAN-MERCURY plus operando a 7 tesla (300,06 MHz para ^{1}H e 75,45 MHz para ^{13}C). Adicionalmente, as análises de RMN 2D foram realizadas através dos mapas de contornos COSY, HSQC e HMBC. Os deslocamentos químicos foram registrados em ppm, e o tetrametilsilano (δ=0,0 ppm) foi utilizado como referência interna.

2.2 Material vegetal

Palicourea minutiflora Müll. Arg. foi coletada e identificada pelo Dr. André M. Amorin (Universidade Estadual de Santa Cruz) na Reserva Particular do Patrimônio Nacional Serra Bonita (RPPN), em área de Floresta Atlântica, localizada no município de Camacan, Bahia, em janeiro de 2014 (15° 23´ 30´´S, 39° 33´ 55´´O). Uma exsicata correspondente (CEPEC

141.214) foi depositada no Herbário do Centro de Pesquisas do Cacau.

2.3 Preparação do extrato bruto, fracionamento e isolamento dos alcaloides

As partes aéreas (folhas e caule) da planta foram secas em estufa com ventilação forçada, e posteriormente 600 g foram moídas em moinho de facas e submetidos à extração exaustiva a frio com metanol (8 x 1L) por maceração. Após evaporação do solvente em evaporador rotativo foi obtido o extrato bruto metanólico (**EBPM** 85,25 g).

Parte do extrato bruto **EBPM** (10,0 g) foi dissolvido em MeOH:H_2O 1:1 e submetido a um fracionamento por partição líquido-líquido com *n*-hexano (3 x 100 mL), clorofórmio (3 x 100 mL), e acetato de etila (3x 100 mL), em ordem crescente de polaridade. Desse procedimento foi obtido as frações hexânica (**FH**, 0,96 g), clorofórmica (**FC**, 0,12 g), acetato de etila (**FAc** 3,95 g) e a remanescente hidrometanólica (**FHM**, 4,97 g).

O extrato bruto e as frações foram analisados em CCD com o reagente Dragendorff e o teste positivo para a fração **FAc** indicou que a mesma estava enriquecida em alcaloides, o que levou ao seu estudo fitoquímico.

A fração **FAc** (3,05 g) foi submetida a filtração em coluna Sephadex LH-20 (Ø=4 cm e h=30 cm) utilizando MeOH como eluente de modo isocrático. A partir deste fracionamento foram coletadas 255 frações de 10 mL, que após análise comparativa em CCD as frações semelhantes foram reunidas em 12 frações (**FAc.1** a **FAc.12**).

A fração **FAc.2** (300,5 mg) foi submetida a filtração em coluna Sephadex LH-20 (Ø= 2 cm e h=20 cm) utilizando como eluente MeOH, resultando em 50 subfrações de 10 mL que foram reunidas em 8 subfrações de acordo com semelhanças em CCD (**FAc.2.1** a **FAc.2.8**).

A subfração **FAc 2.2** (62,3 mg) apresentou cristais de cor amarelo, com teste positivo para Dragendorff, o quais foram solubilizados em MeOH e recristalizados em acetona, fornecendo o alcaloide **PM.1** (16,2 mg).

A subfração **FAc.2.4** (105,8 mg) foi submetida a uma cromatografia em coluna de gel de sílica 60 (11,6 g; Ø= 1 cm) previamente tratada com NH_4OH, utilizando como eluente a mistura de solventes $CHCl_3$:MeOH em ordem crescente de polaridade. A partir deste fracionamento foram coletadas 66 subfrações de 10 mL que, após a análise comparativa por CCD, foram reunidas em 6 subfrações, e da subfração **FAc.2.4.5** obteve-se um sólido amorfo amarelo solúvel em MeOH, denominado de alcaloide **PM.2** (16,0 mg).

3 I RESULTADOS E DISCUSSÃO

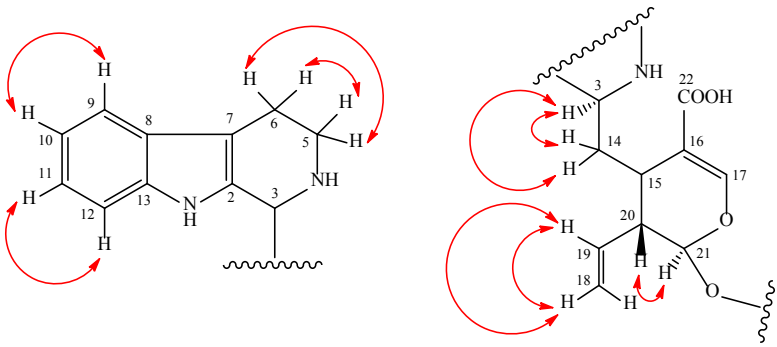
A presença de alcaloides indol-monoterpênicos na espécie *Palicourea minutiflora* já era esperada, uma vez que plantas do gênero *Palicourea* são caracterizadas pela metabolização de substâncias alcaloídicas. Assim, o estudo fitoquímico da fração **FAc** permitiu o isolamento e a elucidação estrutural de dois alcaloides majoritários denominados **PM.1** e **PM.2**.

A substância **PM.1** apresentou-se como sólido amorfo amarelo solúvel em MeOH, e com ponto de fusão de p.f. 237-240 °C, o valor observado da literatura é de p.f. 238-241 °C (Hamzah et al., 1994). A rotação específica foi de = –140,70 (*c* 0,007 em MeOH), e o valor relatado na literatura é de = –143,14 (*c* 0,006 em MeOH) (Murilo & Castro, 1998).

O espectro de RMN ^{1}H de **PM.1** apresentou sinais característicos de um sistema tetraidro-β-carbolínico com dois dupletos em δ_H 7,44 (*d*; 7,8; H-9) e δ_H 7,33 (*d*; 8,1; H-12) e dois tripletos de dupleto em δ_H 7,02 (*td*; 7,7 e 0,9; H-10) e 7,12 (*td*; 7,5 e 1,2; H-11), além dos sinais de dois grupos metilênicos em δ_H 3,74 (*m*; H-5) e δ_H 3,00 (*m*; H-6). Estes dados foram confirmados no mapa de contornos homonucleares COSY através dos acoplamentos do hidrogênio metínico em δ_H 7,44 (H-9) com o hidrogênio em δ_H 7,02 (H-10); do hidrogênio em δ_H 7,12 (H-11) com o hidrogênio em δ_H 7,33 (H-12), corroborando com a existência do anel aromático *orto*-dissubstituído do sistema indólico. Foi ainda observado o acoplamento entre os hidrogênios diastereotópicos em δ_H 3,74 (H-5) com os hidrogênios em δ_H 3,00 (H-6) próximos do estereocentro N-4, conforme mostrado na **subestrutura 1**.

Os vários sinais com multiplicidades na faixa de δ_H 3,24 a 4,83 observados no espectro de RMN ^{1}H são característicos de uma unidade glicosídica, em que o dupleto em δ_H 4,83 com constante de acoplamento de 7,8 Hz corresponde ao hidrogênio anomérico (H-1') da *D*-β-glicose. A presença do simpleto em δ_H 7,58 típico de um grupo carbometóxi α, β-insaturado foi atribuído ao hidrogênio H-17 em adição com os sinais em δ_H 7,58 (*s*; H-17), δ_H 5,32 (*dl*; 17,4; H-18a), δ_H 5,21 (*dl*; 10,8; H-18b) e δ_H 5,87 (*ddd*; 13,2; 10,5; e 7,5; H-19) correspondem aos hidrogênios olefínicos da unidade secologanínica.

O mapa de contornos homonucleares COSY para **PM.1** revelou ainda o acoplamento do hidrogênio metínico em δ_H 4,43 (*d*; 10,8; H-3) com os hidrogênios diastereotópicos em δ_H 2,42 (*td*; 13,5 e 3,0; H-14b) e δ_H 2,15 (*td*; 14,4 e 4,2; H-14a), além do acoplamento do hidrogênio δ_H 5,88 (*d*; 9,3; H-21) com o hidrogênio metínico em δ_H 2,69 (*m*; H-20). Em adição, os acoplamentos do hidrogênio olefínico metínico em δ_H 5,87 (H-19) com os hidrogênios diastereotópicos em δ_H 5,21 e 5,32 (H-18a e H-18b), confirmaram a presença da unidade secoiridoidal glicosilada, conforme ilustrado na **subestrutura 2**.

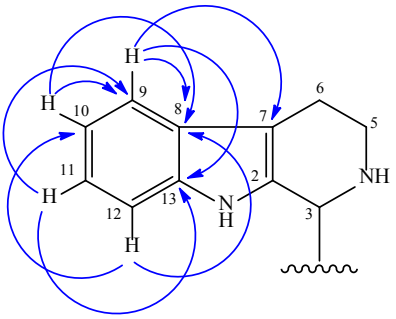


Correlações observadas no mapa de contornos COSY para a **subestrutura 1** e **2** de **PM.1**.

O espectro de RMN ^{13}C de **PM.1** exibiu 26 linhas espectrais compatíveis aos carbonos de um alcaloide indólico monoterpênico glicosilado (Morales-Rios et al., 1987). Na análise comparativa com os dados observados no mapa de contornos herteronucleares HSQC (**Tabela 1**) foi possível a identificação de 5 sinais indicativos de carbonos metilênicos (CH_2), 15 sinais relativos de carbonos metínicos (CH) e 6 sinais correspondentes a carbonos não-hidrogenados (C).

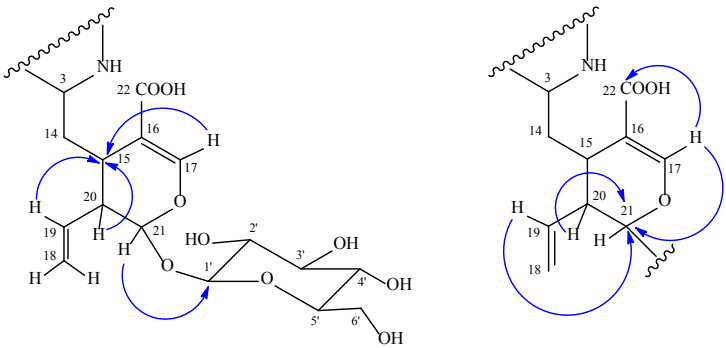
Os deslocamentos químicos em δ_C 130,6 (C; C-2); 107,4 (C; C-7); 127,6 (C; C-8); 138,3 (C; C-13); 119,2 (CH; C-9); 120,6 (CH; C-10); 123,5 (CH; C-11) e 112,5 (CH; C-12) foram atribuídos aos carbonos do núcleo indólico dissubstituído. Os sinais em δ_C 33,9 (CH; C-15); 45,8 (CH; C-20) e 96,9 (CH; C-21) referem-se aos carbonos metínicos e os sinais em δ_C 113,3 (C; C-16); 153,8 (CH; C-17); 119,2 (CH_2; C-18) e 136,3 (CH; C-19) foram associados aos carbonos olefínicos da unidade secologanínica. Adicionalmente, foram observadas linhas espectrais de um carbono carbonílico em δ_C 176,0 (C; C-22) e de três carbonos metilênicos em δ_C 43,2 (CH_2; C-5); 19,7 (CH_2; C-6) e 35,2 (CH_2; C-14). Os sinais em δ_C 100,5 (C-1'), 74,9 (C-2'), 78,1 (C-3'), 71,9 (C-4'), 78,8 (C-5') e 63,1 (C-6') foram relacionados a carbonos sp^3 oxigenados coerentes para uma unidade de glicose.

O mapa de correlações heteronucleares HMBC de **PM.1** confirmou a presença do núcleo indólico através dos acoplamentos do hidrogênio em δ_H 7,44 (*d*; 7,8; H-9) com os carbonos em δ_C 107,4 (C-7), 127,6 (C-8), 123,5 (C-11) e 138,3 (C-13), e as correlações do hidrogênio em δ_H 7,33 (*d*; 8,1; H-12) com os carbonos em δ_C 127,6 (C-8) e 120,6 (C-10), além dos hidrogênios em δ_H 7,02 (*td*; 7,7 e 0,9; H-10), 7,33 (*d*; 8,1; H-12), 7,44 (*d*; 7,8; H-9) com o carbono em δ_C 127,6 (C-8). O hidrogênio aromático em δ_H 7,02 (*td*; 7,7 e 0,9; H-10) também apresentou acoplamentos com os carbonos em δ_C 119,2 (C-9) e 112,5 (C-12), enquanto que o hidrogênio aromático em δ_H 7,12 (*d*; 9,1; H-11) correlaciona com os carbonos em δ_C 119,2 (C-9) e 138,3 (C-13). Todas estas correlações a longa distância estão indicadas na **subestrutura 3**.



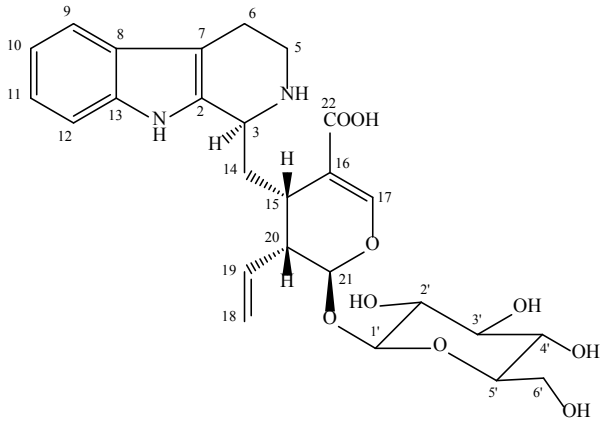
Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para a **subestrutura 3** de **PM.1**.

O mapa de correlações heteronucleares HMBC da substância **PM.1** ainda apresentou os acoplamentos dos hidrogênios em δ_H 7,58 (*s*; H-17), 2,69 (*m*; H-20) e 5,88 (*d*; 9,3; H-21) com o carbono em δ_C 33,9 (C-15). A posição relativa da ligação glicosídica foi determinada pela correlação do hidrogênio cetálico em δ_H 5,88 (*d*; 9,3; H-21) com o carbono anomérico em δ_C 100,5 (C-1'), de acordo com a subestrutura 4. A presença da unidade secologanínica glicosilada foi confirmada pelas correlações dos hidrogênios em δ_H 2,69 (*m*; H-20), δ_H 5,87 (*ddd*; 13,2, 10,5 e 7,5; H-19) e 7,58 (*s*; H-17) com o carbono anomérico em δ_C 96,9 (C-21) e o hidrogênio olefínico em δ_H 7,58 (*s*; H-17) correlacionou com o carbono carbonílico em δ_C 176,0 (C-22), como indicado na **subestrutura 5**.



Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para as **subestruturas 4** e **5** de **PM.1**.

Todos os dados de RMN ^{1}H e ^{13}C de **PM.1** bem como, os acoplamentos observados nos mapas de correlações homonuclear e heteronuclear COSY, HSQC e HMBC estão sumarizados na **Tabela 1**, os quais foram comparados com dados existentes na literatura para o alcaloide indol-monoterpênico glicosilado ácido estrictosidínico e apresentam-se concordantes com a estrutura deste alcaloide (Arbain et al., 1993).



A análise do espectro de massas ESI-MS/MS de **PM.1** na forma protonada de *m/z* 517 $[M+H]^+$ foi compatível com a fórmula molecular $[M+H-C_{26}H_{33}N_2O_9]$. A presença dos íons produtos de *m/z* 500 $[M+H-NH_3]^+$ gerado pela perda neutra de amônia e de *m/z* 355 $[M+H-C_6H_{10}O_5]^+$ característico da perda de glicose, a partir do íon precursor, corroboraram na identificação do alcaloide indólico monoterpênico. Os dados de espectrometria de massas (ESI-MS/MS) foram comparados com os reportados na literatura e foram concordantes para o alcaloide ácido estrictosidínico (Yamazaki et al., 2003).

No gênero *Palicourea* o ácido estrictosidínico foi isolado das espécies *P. coriacea*, *P. hoffmannseggiana*, *P. crocea* e *P. padifolia* (do Nascimento et al., 2006; Oliveira et al., 2013; Berger et al., 2015), e dentre as principais atividades farmacológicas destacam-se: analgésica, ansiolítica, antidepressiva, inibidora da acetilcolinesterase, antioxidante e anti-inflamatória tópica (Reanmongkol et al., 2000, 2003; Simões-Pires et al., 2006; Farias et al., 2012; Moura et al. 2019).

Posição	δ ^{1}H* (m; *J* em Hz)	δ ^{13}C*/HSQC	COSY	HMBC	
				$^2J_{CH}$	$^3J_{CH}$
2		130,6/C			
3	4,43 (*d*; 10,8)	52,6/CH	H-14a; H-14b		
5	3,74 (*m*)	43,2/CH_2	H-6		
6	3,00 (*m*)	19,7/CH_2	H-5; H-20		
7		107,4/C			H-9
8		127,6/C		H-9	H-10; H-12
9	7,44 (*d*; 7,8)	119,2/CH	H-10	H-10	H-11
10	7,02 (*td*; 7,7 e 0,9)	120,6/CH	H-9		H-12
11	7,12 (*td*; 7,5 e 1,2)	123,5/CH	H-12		H-9
12	7,33 (*d*; 8,1)	112,5/CH	H-11		H-10
13		138,3/C			H-9; H-11
14a	2,15 (*td*; 14,4 e 4,2)	35,2/CH_2	H-3; H-15		
14b	2,42 (*td*; 13,5 e 3,0)	35,2/CH_2	H-3; H-15		
15	2,99 (*m*)	33,9/CH	H-14a; H-14b; H-20	H-20	H-17; H-21
16		113,3/C		H-17	
17	7,58 (*s*)	153,8/CH			
18a	5,21 (*dl*; 10,8)	119,2/CH_2	H-19; H-20		
18b	5,32 (*dl*; 17,4)	119,2/CH_2	H-19; H-20		
19	5,87 (*ddd*; 13,2; 10,5 e 7,5)	136,3/CH	H-18a; H-18b; H-20	H-18b; H-20	H-21
20	2,69 (*m*)	45,8/CH	H-15; H-19; H-21; H-18a; H-18b	H-15; H-21	H-18a; H-18b
21	5,88 (*d*; 9,3)	96,9/CH	H-20; H-1	H-20	H-17; H-19; H-1´
22		176,0/C			H-17
1´	4,83 (*d*; 7,8)	100,5/CH	H-21; H-2´	H-2´	H-21
2´	3,24 (*dd*; 9,3 e 7,8)	74,9/CH	H-1´; H-3´	H-1´	
3´	3,40 (*dd*; 6,6 e 2,1)	78,1/CH	H-2´; H-4´	H-2´; H-4´	
4´	3,29 (encoberto)	71,9/CH		H-5´	
5´	3,43 (*q*; 9,0)	78,8/CH	H-6´a; H-6´b	H-4´; H-6´	
6´a	3,69 (*dd*; 11,9 e 6,3)	63,1/CH_2	H-5´; H-6´b		H-4´
6´b	4,01 (*dd*; 11,9 e 2,1)	63,1/CH_2	H-5´; H-6´a		

CD_3OD, 300,06 MHz para ^{1}H e 75,45 MHz para ^{13}C; δ ^{1}H* e δ ^{13}C* em ppm.

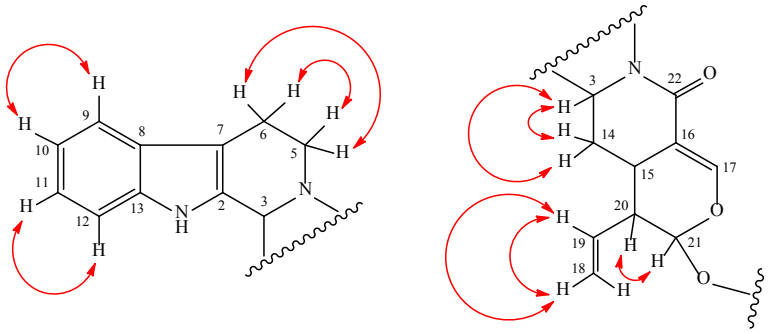
Tabela 1. Dados de RMN ^{1}H e ^{13}C da substância **PM.1** dispostos mediante os acoplamentos observados nos mapas de correlações COSY, HSQC e HMBC.

A substância **PM.2** foi isolada na forma de um sólido amorfo amarelo, solúvel em MeOH. A rotação específica foi de = –114,5 (*c* 0,007 em MeOH) e o valor da literatura é de = –118,0 (*c* 2,8 em MeOH) (Patthy-Lukáts et al., 1999).

O espectro de RMN ^{1}H apresentou sinais característicos de um sistema aromático *orto*-dissubstituido em δ_H 7,42 (*d*; 7,5; H-9), δ_H 7,30 (*dt*; 7,8 e 0,9; H-12), δ_H 6,99 (*td*; 7,12 e 1,2; H-10) e 7,08 (*td*; 7,1 e 1,2; H-11). A presença de dois grupos metilênicos foi evidenciada pelos sinais em δ_H 2,94 (*dt*; 11,0 e 5,1; H-5a), δ_H 5,06 (*dl*; 12,3; H-5b) e 2,78 (*m*; H-6a e H-6b). O espectro ainda apresentou um dupleto em δ_H 7,45 (*d*; 2,7; H-17) típico de um grupo carbometóxi α, β-insaturado Estes dados foram confirmados no mapa de contornos homonucleares COSY através dos acoplamentos dos sinais entre os hidrogênios em δ_H 7,42 (H-9) e δ_H 6,99 (H-10), e deste último com o sinal em δ_H 7,08 (H-11), que por sua vez acopla com o sinal em δ_H 7,30 (H-12), corroborando com a existência do anel aromático dissubstituido do núcleo indólico. No mapa de correlações homonucleares COSY foi ainda observado o acoplamento entre os sinais dos hidrogênios metilênicos em δ_H 2,94 (1H-5a)/5,06 (1H-5b) com os hidrogênios em δ_H 2,78 (2H; H-6a e H-6b), indicando a presença de um sistema tetraidro-β-carbolínico, conforme **subestrutura 1**.

O espectro de RMN ^{1}H também apresentou vários sinais com multiplicidades na faixa de δ_H 3,22 a 4,71 característicos de uma unidade glicosídica, em que o dupleto em δ_H 4,71 com constante de acoplamento de 7,8 Hz corresponde ao hidrogênio anomérico (H-1') da *D*-β-glicose. Os sinais dos hidrogênios olefínicos de uma unidade secologanínica foram evidenciados em δ_H 7,45 (*d*; 2,7; H-17), δ_H 5,19 (*dd*; 10,2 e 1,8; H-18a), δ_H 5,29 (*dd*; 17,0 e 2,1; H-18b) e δ_H 5,54 (*dt*; 17,0 e 10,2; H-19).

No mapa de contornos homonucleares COSY foi observado o acoplamento dos sinais entre os hidrogênios metínico e metilênicos em δ_H 4,93 (*m*; H-3), 2,48 (*dt*; 13,2 e 3,9; H-14b) e 1,45 (*q*; 13,2; H-14a), além do acoplamento entre δ_H 5,51 (*d*; 1,5; H-21) com o sinal de hidrogênio metínico em δ_H 2,71 (*dd*; 5,6 e 1,5; H-20). Em adição, os sinais de acoplamentos do hidrogênio olefínico metínico em δ_H 5,54 (H-19) com os hidrogênios metilênicos em δ_H 5,19 e 5,29 (H-18a e H-8b), confirmam a presença da dupla terminal monossubstituida na unidade secoiridoidal, conforme **subestrutura 2**.

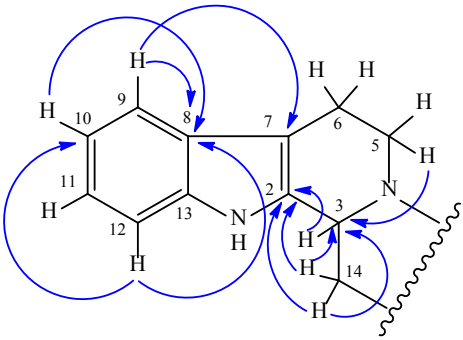


Correlações observadas no mapa de contornos COSY para a subestrutura 1 e 2 de **PM.2**.

O espectro de RMN ^{13}C apresentou linhas espectrais referentes a 26 átomos de carbonos, compatíveis com a estrutura de um alcaloide indólico monoterpênico glicosilado (Morales-Rios et al., 1987; Pimenta et al., 2011).

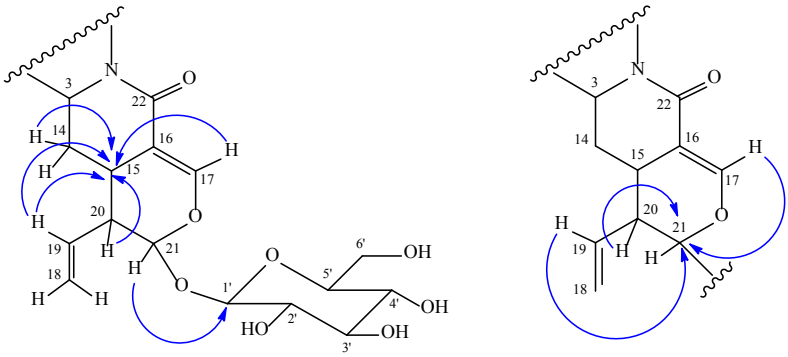
Na análise comparativa com os dados observados no mapa de contornos heteronucleares HSQC (**Tabela 2**) foi possível a identificação de 5 sinais indicativos de carbonos metilênicos (CH_2), 15 sinais relativos de carbonos metínicos (CH) e 6 sinais correspondentes a carbonos não-hidrogenados (C). Ainda foi possível determinar que 12 sinais referem-se a carbonos sp^2 entre δ_C 109,4 a 149,2 e 7 sinais associados a carbonos sp^3 entre δ_C 22,1 a 97,5. O sinal em δ_C 166,1 corresponde a carbonila de grupo amida C-22, enquanto que os sinais em δ_C 99,5 (C-1'), 74,9 (C-2'), 78,4 (C-3'), 71,6 (C-4'), 78,1 (C-5') e 62,8 (C-6') foram relacionados a carbonos sp^3 oxigenados de uma unidade de glicose.

O mapa de contornos heteronucleares HMBC evidenciou forte correlação do hidrogênio em δ_H 1,45 (H-14a) e fraca correlação dos hidrogênios em δ_H 2,48 (H-14b), 4,93 (H-3) com o carbono em δ_C 134,6 (C-2), bem como a forte correlação dos hidrogênios em δ_H 1,45 (H-14a), 2,48 (H-14b) e fraca correlação do hidrogênio δ_H 5,06 (H-5b) com o carbono em δ_C 54,9 (C-3). A presença do núcleo indólico foi confirmada pelos acoplamentos do hidrogênio em δ_H 7,42 (H-9) com o carbono em δ_C 109,4 (C-7), do hidrogênio em δ_H 7,30 (H-12) com os carbonos em δ_C 128,0 (C-8) e 120,1 (C-10), além dos hidrogênios em δ_H 6,99 (H-10), 7,30 (H-12), 7,42 (H-9) com o carbono em δ_C 128,0 (C-8). As correlações do HMBC estão indicadas na **subestrutura 3**.



Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para a **subestrutura 3** de **PM.2**.

No mapa de correlações heteronucleares HMBC foram observados ainda os acoplamentos dos hidrogênios em δ_H 1,45 (*q*; 13,2; H-14a), 2,48 (*dt*; 13,2 e 3,9; H-14b), 2,71 (*dd*; 5,6 e 1,5; H-20), 5,53 (*dt*; 17,0 e 10,2; H-19) e 7,45 (*d*; 2,7; H-17) com o carbono em δ_C 27,4 (C-15). A posição relativa da ligação glicosídica foi determinada pela correlação do hidrogênio cetálico em δ_H 5,51 (d; 1,5; H-21) com o carbono anomérico em δ_C 99,7 (C-1'), de acordo com a **subestrutura 4**. A presença da unidade secologanínica foi confirmada pelas correlações dos hidrogênios em δ_H 2,71 (*dd*; 5,6 e 1,5; H-20), δ_H 5,54 (*dt*; 17,0 e 10,2; H-19) e 7,45 (*d*; 2,7; H-17) com o carbono cetálico em δ_C 97,5 (C-21), como indicado na **subestrutura 5**.



Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para as **subestruturas 4** e **5** de **PM.2**.

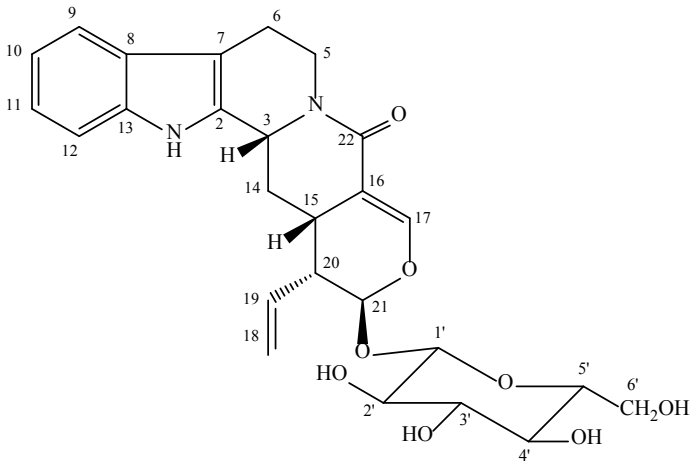
Os dados espectrais de RMN uni e bidimensionais da substância **PM.2** são concordantes com os dados registrados na literatura para a substância vincosamida e sua forma epimérica estrictosamida, em que a diferença entre estes dois alcaloides está na configuração do hidrogênio H-3 sendo β e α, respectivamente (Erdelmeier *et al.*, 1991).

Segundo Heckendorf e colaboradores (1976), a configuração oposta do H-3 em

vincosamida e seu epímero estrictosamida não promove nenhuma diferença significativa no deslocamento químico do carbono estereogênico C-3, não permitindo assim a definição de sua estereoquímica.

A atribuição da configuração do C-3 foi sugerida por Erdelmeier e colaboradores (1991) pela observação das diferenças encontradas entre os sinais do C-5 e C-14 para os dois epímeros, bem como de seus hidrogênios correspondentes. Uma importante variação pode ser observada no deslocamento químico do C-5 de aproximadamente 3 ppm e do sinal no C-14 em cerca de 5 ppm entre os dois isômeros. É observado ainda, uma desblindagem em torno de 0,5 ppm do hidrogênio H-14a para a vincosamida.

As análises comparativas dos dados de RMN ^{1}H e ^{13}C da substância **PM.2** referentes a diferenciação do hidrogênio H-14a e dos carbonos C-5 e C-14 dos isômeros com os relatados na literatura (Erdelmeier et al., 1991), foram concordantes com o alcaloide indol-monoterpênico vincosamida.



O alcaloide vincosamida foi identificado na forma protonada de *m/z* 499 $[M+H-C_{26}H_{31}N_2O_8]^+$ apresentando o pico base de *m/z* 337 $[M+H-C_6H_{10}O_5]^+$ e fragmento de *m/z* 319 $[M+H-C_6H_{12}O_6]^+$ gerado a partir da perda neutra de uma unidade de glicose. Foi ainda observado a presença de um sinal de *m/z* 267 gerado a partir da perda neutra do (*E*)-1,3-butadienol proveniente do fragmento *m/z* 337 $[M+H-C_6H_{10}O_5]^+$. O estudo de todos os fragmentos observados no espectro de massas (ESI-MS/MS) possibilitou sugerir uma proposta mecanística de fragmentação, conforme **Figura 1**.

Todos os dados observados nesta análise foram comparados com a literatura e corroboraram com a estrutura do alcaloide vincosamida (Yamazaki et al., 2003; Huang et al., 2014; Zhu et al., 2015).

Posição	δ ^{1}H* (m; *J* em Hz)	δ ^{13}C*/HSQC	COSY	HMBC	
				$^{2}J_{CH}$	$^{3}J_{CH}$
2		134,6/C		H-3	H-14a; H-14b
3	4,93 (*m*)	54,9/CH	H-14a; H-14b	H-14a; H-14b	H-5b
5a	2,94 (*dt*; 11,0 e 5,1)	41,3/CH_2	H-6a; H-6b	H-6a	
5b	5,06 (*d brs*; 12,3)	41,3/CH_2	H-6a; H-6b; H-5a	H-6a	
6a	2,78 (*m*)	22,1/CH_2	H-5a; H-5b; H-6b	H-5a, H-5b	
6b	2,78 (*m*)	22,1/CH_2	H-5a; H-5b; H-6a	H-5a; H-5b	
7		109,4/C			H-9
8		128,0/C		H-9	H-10; H-12
9	7,42 (*d*; 7,5)	118,9/CH	H-10; H-11; H-12		H-11
10	6,99 (*td*; 7,2 e 1,2)	120,1/CH	H-9; H-11; H-12		H-12
11	7,08 (*td*; 7,1 e 1,2)	122,7/CH	H-9; H-10; H-12	H-10	H-9
12	7,30 (*dt*; 7,8 e 0,9)	112,1/CH	H-9; H-10; H-11	H-11	H-9; H-11
13		138,5/C			
14a	1,45 (*q*; 13,2)	32,7/CH_2	H-3; H-14a; H-15		
14b	2,48 (*dt*; 13,2 e 3,9)	32,7/CH_2	H-3; H-14b; H-15		
15	3,19-3,31 (*m*)	27,4/CH	H-14a,b; H-15; H-20	H-14a; H-14b; H-17	H-17; H-19
16		109,1/C			
17	7,45 (*d*; 2,7)	149,2/CH	H-15	H-19	H-21
18a	5,19 (*dd*; 10,2 e 1,8)	120,7/CH_2	H-18b; H-19	H-19	H-20
18b	5,29 (*dd*; 17,0 e 2,1)	120,7/CH_2	H-18a; H-19	H-18a; H-18b; H-20	H-20
19	5,54 (*dt*; 17,0 e 10,2)	134,0/CH	H-18a; H-18b; H-20		H-21
20	2,71 (*dd*; 5,6 e 1,5)	44,6/CH	H-15; H-19; H-21	H-19	H-18a; H-18b
21	5,51 (*d*; 1,5)	97,5/CH	H-20	H-20	H-17; H-19; H-1´
22		166,1/C			H-5a; H-5b; H-17
1´	4,71 (*d*; 7,8)	99,7/CH	H-2´	H-2´	H-21
2´	3,22 (*t*; 9,0)	74,9/CH	H-1´; H-3´	H-3´	
3´	3,37 (*t*; 9,0)	78,4/CH	H-2´; H-4´	H-4´	H-1´
4´	3,32-3,37 (*m*)	71,6/CH			
5´	3,31 (*m*)	78,1/CH	H-6´a; H-6´b		
6´a	3,70 (*m*)	62,8/CH_2	H-5´a; H-5´b; H-6´b		H-4´
6´b	3,91 (*dd*; 12,0 e 1,8)	62,8/CH_2	H-5´a; H-5´b; H-6´a		

CD_3OD, 300,06 MHz para ^{1}H e 75,45 MHz para ^{13}C; δ ^{1}H* e δ ^{13}C* em ppm.

Tabela 2. Dados de RMN ^{1}H e ^{13}C da substância **PM.2** dispostos mediante as correlações observadas nos mapas de correlações COSY, HSQC e HMBC.

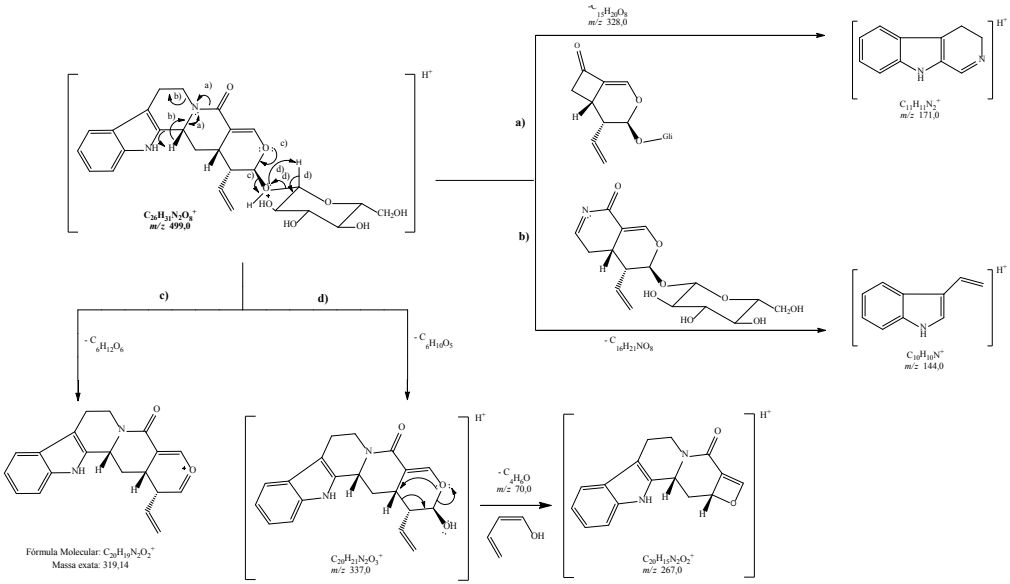


Figura 1. Proposta mecanística de fragmentação a partir do íon precursor do alcaloide **PM.2**.

Na família Rubiaceae, o alcaloide vincosamida foi encontrado em espécies pertencentes a subfamília Cinchonoideae, principalmente nos gêneros *Nauclea*, *Uncaria* e *Cephallanthus* (Zhang et al., 2005; Yuan et al., 2008; Donalisio et al., 2013). No gênero *Psychotria* foi isolado do extrato das folhas de *P. leiocarpa* (Formagio et al., 2019).

A literatura relata algumas atividades farmacológicas e aplicações terapêuticas da vincosamida. Xião e colaboradores (2008; 2013; 2014) depositaram três patentes relacionadas a métodos extrativos, isolamento e aplicação medicinal deste alcaloide presente nas frutas de *Camptotheca acuminata*. A primeira patente estabelece a utilização na forma injetável de uma solução padronizada de vincosamida como potente agente antibacteriano, antiviral, anti-inflamatório e analgésico. A segunda refere-se ao uso clínico na prevenção e tratamento da hipertensão. A última reporta a preparação de um medicamento ou cosmético para o clareamento cutâneo e remoção de sardas, bem como prevenção contra manchas, radiação solar UV e irregularidades na pigmentação da pele.

Algumas evidências indicam que este alcaloide é capaz de proteger contra doenças inflamatórias e distúrbios respiratórios, além de exercer efeitos alucinógenos, inibição da enzima acetilcolinesterase e atividade antiviral contra o vírus da dengue tipo 2 (DENV2) (Formagio et al., 2019; Costa et al., 2020). Recentemente foi comprovada sua atividade antiproliferativa em células tumorais de glioma e feito terapêutico na inibição *in vivo* em células de hepatocarcinoma, mediante ativação da atividade da caspase-3 e bloqueio da via de sinalização PI3K/AKT (Moura et al., 2019; Zhu et al., 2020).

4 | CONCLUSÃO

O extrato metanólico de P. minutiflora mostrou-se ser uma fonte promissora de alcaloides indol-monoterpênicos, dos quais foram isolados o ácido estrictosidínico e vincosamida da fração enriquecida **FAc**. A continuidade de estudos fitoquímico e farmacológico desta espécie tornam-se necessária, uma vez que os alcaloides apresentam grande espectro de atividades biológicas e são considerados marcadores quimiotaxonômicos.

REFERÊNCIAS

Alexandrino, C.R.; Callado, C.H.; Rabelo, G.R.; Silva Neto, S.J.; Manão, C.Y.G.; Cunha, M. Leaf anatomy and micromorphology of six species of *Palicourea* Aubl. (Rubiaceae) from the Atlantic Forest of Brazil. **The Journal of the Torrey Botanical Society**, v. 146, n. 3, p. 182-197, 2019.

Alves, V.G.; Rosa, E.A.; Arruda, L.L.M.; Rocha, B.A.; Bersani-Amado, C.A.; Santin, S.M.O.; Pomini, A.M.; Silva, C.C.S. Acute toxicity, antiedematogenic activity, and chemical constituents of *Palicourea rigida* Kunth. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 71, p. 1-5, 2016.

Arbaub, D.; Putra, D.P.; Sargent, M.V. The alkaloids of *Ophiorrhiza filistipula*. **Australian Journal of Chemistry**, v. 46, n. 7, p. 977-985, 1993.

Berger, A.; Kostyan, M.K.; Klose, S.I.; Gastegger, M.; Lorbeer, E.; Brecker, L.; Schinnerl, J. Loganin and secologanin derived tryptamine–iridoid alkaloids from *Palicourea crocea* and *Palicourea padifolia* (Rubiaceae). **Phytochemistry**, v. 116, p. 162-169, 2015.

Barbosa, E.F.G.; Cardoso, S.P.; Cabral Filho, S.L.S.; Borges, J.R.J.; Lima, E.M.M.; Riet-Correa, F.; Castro, M.B. Sinais clínicos e patologia da intoxicação crônica experimental de caprinos por *Palicourea marcgravii*. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 35, n. 3, p. 209-215, 2015.

Berger, A.; Kostyan, M.K.; Klose, S.I.; Gastegger, M.; Lorbeer, E.; Brecker, L.; Schinnerl, J. Loganin and secologanin derived tryptamine–iridoid alkaloids from *Palicourea crocea* and *Palicourea padifolia* (Rubiaceae). **Phytochemistry**, v. 116, p. 162-169, 2015.

Costa, J.O.; Barboza, R.; Valente, L.M.M.; Wolff, T.; Gomes, M.; Gallo, B.; Berrueta, L.A.; Guimarães-Andrade, I.P.; Gavino-Leopoldino, D.; Assunção-Miranda, I. One-step isolation of monoterpene indole alkaloids from *Psychotria leiocarpa* leaves and their antiviral activity on dengue virus type-2. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 31, n. 10, p. 2104-2113, 2020.

de Moura, V.M.; Ribeiro, M.A.S.; Corrêa, J.G.S.; Peixoto, M.A.; Souza, G.K.; Bonfim-Mendonça, P.S.; Svidzinski, T.I.E.; Pomini, A.M.; Meurer, E.C.; Santin, S.M.O. Minutifloroside, a new bis-iridoid glucoside with antifungal and antioxidant activities and other constituents from *Palicourea minutiflora*. **Journal of Brazilian Chemical Society**, v. 31, n. 3, p. 505-511, 2020.

Donalisio, M.; Nana, H.M.; Ngane, R.A.N.; Gatsing, D.; Tchinda, A.T.; Rovito, R.; Cagno, V.; Cagliero, C.; Boyom, F.; Rubiolo, P. In vitro anti-herpes simplex virus activity of crude extract of the roots of *Nauclea latifolia* Smith (Rubiaceae). **Complementary and alternative medicine**, v. 13, p. 266, 2013.

do Nascimento, C.A.; Gomes, M.S.; Lião, L.M.; Oliveira, C.M.A.; Kato, L.; Silva, C.C.; Tanaka, C.M.A. Alkaloids from *Palicourea coriacea* (Cham.) K. Schum. **Zeitschrift für Naturforschung B**, v. 61, n. 11, p. 1443-1446, 2006.

Erdelmeier, C.A.J.; Wright, A.D.; Orjala, J.; Baumgartner, B.; Rali, T.; Sticher, O. New indole alkaloid glycosides from *Nauclea orientalis*. **Planta Medica**, v. 57, n. 2, p. 149-152, 1991.

Farias, F.M.; Passos, C.S.; Arbo, M.D.; Barros, D.M.; Gottfried, C.; Stefen, V.M.; Henriques, A.T. Strictosidinic acid, isolated from *Psychotria myriantha* Mull. Arg. (Rubiaceae), decreases serotonin levels in rat hippocampus. **Fitoterapia**, v. 83, n. 6, p. 1138–1143, 2012.

FLORA DO BRASIL. **Rubiaceae in Flora do Brasil** 2020. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: Acesso em: 15 Jan. 2021.

Formagio, A.S.N.; Volobuff, C.R.F.; Kassuya, C.A.L.; Cardoso, C.A.L.; Vieira, M.C.; Pereira, Z.V.; Gatatin, M.C.; Gauze, G.F. *Psychotria leiocarpa* extract and vincosamide reduce chemically-induced inflammation in mice and inhibit the acetylcholinesterase activity. **Inflammation,** v. 42, p. 1561-1574, 2019.

Freitas, P.C.M.; Pucci, L.L.; Vieira, M.S.; Lino Junior, R.S.; Oliveira, C.M.A.; Cunha, L.C.; Paula, J.R.; Valadares, M.C. Diuretic activity and acute oral toxicity of *Palicourea coriacea* (Cham.) K Schum. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 134, n. 2, p. 501-503, 2011.

Hamzah, A.S.; Arbain, D., Muhyiddin; Lajis, H.N.; Sargent, M.V. Alkaloids from *Ophiorrhiza communis* and *Ophiorrhiza tomentosa*. **Pertanika Journal of Science & Technology**, v.2, n. 1, p. 33-38, 1994.

Huang, X.; Li, Y.; Su, Y.; Chai, X.; Yan, S. Monoterpene indole alkaloids and monoterpene diglycosides from the roots of *Triosteum pinnatifidum*. **Phytochemistry Letters**, v. 7, n. 1, p. 30-34, 2014.

Heckendorf, A.H.; Mattes, K.C.; Hutchinson, R.C.; Hagaman, E.H.; Wenkert, E. Stereochemistry and conformation of biogenetic precursors of indole alkaloids. **Journal Organic Chemistry**, v. 41, n. 11, p. 2045-2047, 1976.

Klein-Júnior, L.C.; Cretton, S.; Allard, P-M.; Genta-Jouve, G.; Passos, C.S.; Salton, J.; Bertelli, P.; Pupier, M.; Jeannerat, D.; Heyden, Y.V.; Gasper, A.L.; Wolfender, J-L.; Christen, P.; Henriques, A.T. Targeted isolation of monoterpene indole alkaloids from *Palicourea sessilis*. **Journal of Natural Products**, v. 80, n. 11, p. 3032-3037, 2017.

Morales-Rios, M.S.; Espiñeira, J.; Joseph-Nathan, P. ^{13}C NMR spectroscopy of indole derivatives. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 25, n. 5, p. 377-395, 1987.

Moura, V.M.; Ames, F.Q.; Corrêa, J.G.S.; Peixoto, M.A.; Amorim, A.M.A.; Pomini, A.M.; Carvalho, J.E.; Ruiz, A.L.T.G.; Bersani-Amado, C.A.; Santin, S.M.O. Cytotoxicity and anti-inflammatory effects of the extract, fractions and alkaloids from *Palicourea minutiflora* (Rubiaceae). **Natural Products Research**, p. 1-5, 2020. DOI: 10.1080/14786419.2019.1710704.

Murillo, R.; Castro, V. Isolation of the alkaloid harmane from *Psychotria suerrensis*. **Ingenieria y Ciencia Quimica**, v. 18, n. 2, p. 61-62, 1998.

Nascimento, C.F.; Aires, L.D.A.; Pfister, J.A.; Medeiros, R.M.T.; Riet-Correa, F.; Mendonça F.S. Plantas cardiotóxicas para ruminantes no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, n. 7, p. 1239-1249, 2018.

Ohashi, L.H.; Oliveira, A.B. *Palicourea hoffmannseggiana* (Schult.) Borhidi (Rubiaceae): uma revisão de taxonomia botânica, fitoquímica, atividades biológicas e atividade antimalárica. **Revista Eletrônica Acervo Saúde,** p. 1-11, 2020. DOI: 10.25248/reas.e3027.2020.

Patthy-Lukáts, A.; Kocsis, Á.; Szabó, L.F.; Podányi, B. Configurative correlation and conformation analysis of strictosidine and vincoside derivatives. **Journal Natural Products**, v. 62, n. 11, p. 1492-1499, 1999.

Pimenta, A.A.T.; Uchôa, D.E.A.; Braz-Filho, R.; Silveira, E.R.; Lima, M.A. Alkaloid and other chemical constituents from *Psychotria stachyoides* Benth. **Journal Brazilian of Chemical Society**, v. 22, n. 11, p. 2216-2219, 2011.

Pinheiro, R.P.; Moraes, M.A.; Santos, B.C.S.; Fabri, R. L.; Del-Vechio-Vieira, G.; Yamamoto, C.H.; Araújo, A.L.S.M.; Araújo, A.L.A.; Souza, O.V. Identification of compounds from *Palicourea rigida* leaves with topical anti-inflammatory potential using experimental models. **Inflammopharmacology,** p. 1-12, 2017. DOI 10.1007/s10787-017-0415-3.

Oliveira, A.M.; Lemos, R.P.L.; Conserva, L.M. *β*-Carboline alkaloids from *Psychotria barbiflora* DC. (Rubiaceae). **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 50, p. 339-341, 2013.

Reanmongkol, W.; Subhadhirasakul, S.; Panichayupakaranant, P.; Kim, K-M. Anti-allergic and antioxidative activities of some compounds from Thai medicinal plants. **Pharmaceutical Biology**, v. 41, n. 8, p. 592-597, 2003.

Reanmongkol, W.; Subhadhirasakul, S.; Kongsang, J.; Tanchong, M.; Kitti, J. Analgesic and antipyretic activities of *n*-butanol alkaloids extracted from the stem bark *Hunteria zeylanica* and its major constituent, strictosidinic acid, in mice. **Pharmaceutical and Biology**, v. 38, n. 1, p. 68-73, 2000.

Silva, F.M.; Oliveira, C.M.A.; Kato, L.; Tanaka, C.M.A.; Silva, C.C.; Soares, P.R.O.; Guillo, L.A.; Vallesiachotamina e atividade citotóxica de *Palicourea rigida* Kunth, **29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, Anais eletrônicos, 2006.

Simões-Pires, C.A.; Faria, F.M.; Marston, A.; Queiroz, E.F.; Chaves, C.G.; Henriques, A.T.; Hostettmann, K. Indole monoterpenes with antichemotactic activity from *Psychotria myriantha*: chemotaxonomic significance. **Natural Products Communications**, v. 1, n. 1, p. 1101-1106, 2006.

Volobuff, C.R.F.; Junior, P.C.O.; Dos Santos, S.M.; Pereira, Z.V.; Ferreira, D.C.; Cardoso, C.A.L.; Ruiz, A.L.T.G.; Foglio, M.A.; de Carvalho, J.E.; Formagio, A.S.N. Antitumoral and anticholinesterasic activities of the seven species from Rubiaceae. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 20, n. 4, p. 302-308, 2019.

Xião, W.; Dai, X.; Ling, Y.; Ding, G.; Wang, Z.; Li. M.; Cao, L. Process for preparation of vincosamide-lactam from *Camptotheca acuminate* fruit and its application to prepare medical preparations as antibacterial agents, antiviral agents, antipyretics and anti-inflammatory agents. **Patent. Faming Zhuanli Shenging** (2008), CN 101313914, 2008.

Xião, W.; Ding, G.; Wang, Z.; Meng, Z.; Cao, L.; Liu, W.; Li, M. Application of *Camptotheca acuminate* fruit extract vincoside-lactam for treating hypertension. **Patent. Faming Zhuanli Shenging** (2013), CN 103446172, 2013.

Xião, W.; Liu, W.; Ding, G.; Wang, Z.; Meng, Z.; Cao, L.; Li, M. Application of strictosamide and vincosamide-lactam in preparation of drugs for prevention of skin pigmentation. **Patent. Faming Zhuanli Shenging** (2014), CN 103585167, 2014.

Yamazaki, Y.; Urano, A.; Sudo, H.; Kitajima, M.; Takayama, H.; Yamazaki, M.; Aimi, N.; Saito, K. Metabolite profiling of alkaloids and strictosidine synthase activity in camptothecin producing plants. **Phytochemistry**, v. 62, p. 461-470, 2003.

Yuan, D.; Ma, B.; Wu, C.; Yang, J.; Zhang, L.; Liu, S.; Wu, K.; Kano, Y. Alkaloids from the leaves of *Uncaria rhynchophylla* and their inhibitory activity on NO production in lipopolysaccharide-activated microglia. **Journal of Natural Products**, v. 71, n. 7, p. 1271-1274, 2008.

Zhang, Z.; Li, S.; Zhang, S. Six new triterpenoid saponins from root and stem bark of *Cephalanthus occidentalis*. **Planta Medica**, v. 71, n. 4, p. 355-361, 2005.

Zhu, F.; Chen, J.; Wang, H.; Jia, X.; Wang, S.; Zhang, Z.; Zhai, X.; Xu, J.; Tan, W.; Ning, Q.; Gu, J. Analysis of the chemical constituents and rats metabolites after oral administration of *Nauclea officinalis* by ultra-performance liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry. **Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, v. 1007, p. 54-66, 2015.

Zhu, M.; Feng, H.; Lin, B.; Zhou, Y.; Zheng, Y.; Liu, K.; Li, M. Vincosamide inhibits malignant behaviors of hepatocellular carcinoma cells by activating caspase-3 activity and blocking the PI3K/AKT signaling pathway. **Research Square**, 2020. DOI: 10.21203/rs.3.rs-28543/v1.

CAPÍTULO 9

ANÁLISE DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DO BARBATIMÃO (*Stryphnodendron adstringens*) IN VITRO CONTRA *Cryptococcus neoformans*

Data de aceite: 01/03/2021
Data de submissão: 22/01/2021

Agripina Muniz Leite Esper
Centro Universitário do Planalto Central – Uniplan
Brasília, Distrito Federal
http://lattes.cnpq.br/8966091781570052

Maykene Soares Torres
Centro Universitário do Planalto Central – Uniplan
Brasília, Distrito Federal
http://lattes.cnpq.br/1645541816443857

Eloísa Elena Cangiani
Centro Universitário do Planalto Central – Uniplan
Brasília, Distrito Federal
http://lattes.cnpq.br/7834209431275096

José de Souza Soares
Centro Universitário do Planalto Central – Uniplan
Brasília, Distrito Federal
http://lattes.cnpq.br/4377777473629942

RESUMO: Os microorganismos tem apresentado nas últimas décadas, uma crescente aquisição de resistência aos antimicrobianos alopáticos, o que têm despertado estudos com compostos vegetais a procura de alternativas ao tratamento, além de redução dos efeitos adversos e dos custos. O extrato hidroalcóolico do *Stryphnodendron adstringens* (Barbatimão) é um composto fitoterápico com inúmeras propriedades medicinais, como ações cicratizantes, antiinflamatórias, hemostáticas, anti-edematogênica, anti-séptica e anti-diarréica, e seu uso também é empregado na medicina popular contra diferentes tipos de infecções. O objetivo deste estudo é verificar a capacidade antimicrobiana (fungicida e fungistático) in vitro através da atividade inibitória mínima (CIM) e concentração fungicida mínima (CFM) de extrato hidro alcóolico do *Stryphnodendron adstringens* contra cepas de *Cryptococcus neoformans*, em diferentes concentrações. Este trabalho é um estudo experimental, qualitativo e quantitativo, realizado nos laboratórios do Centro Universitário do Planalto Central - Uniplan. Foram utilizados métodos experimentais na determinação da CIM, através da técnica de microdiluição; e da determinação da CFM, através do método de difusão em ágar *sabouroud dextrose* frente às cepas de C*. neoformans.* Nas análises *in vitro* em àga *sabouroud destrosado* o extrato hidro alcóolico apresentou CIM variando de 60µg/mL a 80 µg/mL e a CFM variou de 40µg/mL a 200µg/mL. O extrato de hidro alcóolico de *Stryphnodendron adstringens*, apresentou atividade inibitória moderada *in vitro* contra de cepas de *Cryptococcus neoformans*, indicando um potencial antifúngico, possivelmente devido aos seus compostos fenólicos, taninos e flavonoides. Os resultados preliminares apontam potencial antifúngico, necessitando de mais estudos que comprovem sua eficácia, em concentrações superiores ou em combinação com outras substâncias.

PALAVRAS - CHAVE: Cryptococcus neoformans,

antifúngica, Barbatimão

ANALYSIS OF THE ANTIFUNGAL ACTIVITY OF BARBATIMÃO (*Stryphnodendron adstringens*) IN VITRO AGAINST *Cryptococcus neoformans*

ABSTRACT: In recent decades, microorganisms have shown an increasing acquisition of resistance to allopathic antimicrobials, which has led to studies with plant compounds looking for alternatives to treatment, in addition to reducing adverse effects and costs. The hydroalcoholic extract of Stryphnodendron adstringens (Barbatimão) is a phytotherapic compound with numerous medicinal properties, such as healing, anti-inflammatory, hemostatic, anti-edematogenic, antiseptic and anti-diarrheal actions, and its use is also used in folk medicine against different types infections. To verify the antimicrobial capacity (fungicide and fungistatic) in vitro through the minimum inhibitory activity (MIC) and minimum fungicidal concentration (CFM) of hydro alcoholic extract of Stryphnodendron adstringens against strains of Cryptococcus neoformans, in different concentrations. This work is an experimental, qualitative and quantitative study, carried out in the laboratories of the Centro Universitário do Planalto Central - Uniplan. Experimental methods were used to determine MIC, using the microdilution technique; and the determination of CFM, through the diffusion method on agar sabouroud dextrose against strains of C. neoformans. In the in vitro analyzes in dehydrated sabouroud water, the hydro alcoholic extract presented MIC ranging from 60µg / mL to 80 µg / mL and the CFM varied from 40µg / mL to 200µg / mL. Hydro alcoholic extract of Stryphnodendron adstringens, showed moderate inhibitory activity in vitro against strains of Cryptococcus neoformans, indicating an antifungal potential, possibly due to its phenolic compounds, tannins and flavonoids. Preliminary results point to antifungal potential, requiring further studies to prove its effectiveness, in higher concentrations or in combination with other substances.
KEYWORDS: Cryptococcus neoformans, antifungal, Barbatimão

1 I INTRODUÇÃO

A medicina erval é usada há milhares de anos. Estima-se que 80% da população mundial depende da medicina tradicional à base de plantas para cuidados primários de saúde. Nos últimos anos, os remédios fitoterápicos têm sido considerados suplementos alimentares para prevenção de doenças e medicina alternativa ou complementar. Uma grande variedade de medicamentos fitoterápicos está prontamente disponível no mercado em todo o mundo (SOUZA, *et. al.*, 2013)

A biodiversidade brasileira é muito rica e oferece milhares de plantas com potencial terapêutico que, ao longo dos anos, passaram do uso popular para o clínico, em especial a fitoterapia é uma opção de tratamento que vem se popularizando na cultura e na sociedade científica. Várias patologias ou condições podem ser tratadas com medicamentos fitoterápicos. A comprovação dos fitoterápicos no tratamento de diversas afecções passa a ser alvo da prática científica, atestando não só os benefícios das plantas medicinais, mas também os cuidados, contraindicações e cuidados inerentes ao seu uso (BRUNING, 2012).

O extrato de Barbatimão (*Stryphnodendron adstringens*) é um exemplo de substância fitoterápica com propriedades antifúngicas. O Barbatimão é uma planta típica do Cerrado brasileiro. O nome popular desta planta vem do Tupi-Guarani, e na botânica é classificada com uma espécie pertencente à Família *Fabaceae*. (PELLENZ, 2019).

O *Stryphnodendron adstringes* possui folhas bipinadas formadas por 5 a 8 pares de pinas e 6 a 8 pares de folíolos em cada pina. Esta planta frutifica entre os meses de novembro a julho, com sementes de coloração verde quando imaturas e pardas quando maduras. A maturação destes frutos ocorre no fim da estação, entre os meses de agosto e setembro. É uma espécie que prefere solos arenosos de fácil drenagem (LIMA, *et. al*., 2016).

Vários componentes são identificados na composição biológica do barbatimão: cloreto férrico, acetato de cobre, acetato de chumbo e ácido acético glacial, que indicam a presença de derivados fenólicos, possivelmente derivados de taninos, na casca, caule, folhas e frutos do barbatimão. Sua ação decorre da capacidade de precipitação e complexação de proteínas e seu poder sequestrar íons metálicos, principalmente ferro, essenciais para o desenvolvimento de microrganismos, desenvolvendo assim a ação antimicrobiana (SILVA; ROSA, 2016).

O Barbatimão é utilizado na forma de decocção ou infusão como adstringente, antidiarreico, antimicrobiano e hipoglicemiante para o tratamento de problemas ginecológicos e cicatrização de feridas. A casca do caule do barbatimão é rica em taninos (10-37%), muitos flavanoides e proantocianidinas como prodelfinidinas e prorobinetinidinas (LIMA, *et. al*., 2016)

A toxicidade do tanino para fungos, bactérias e leveduras é revisada e comparada com a toxicidade de fenóis de baixo peso molecular relacionados a dependência da toxicidade na estrutura do tanino. Os diferentes mecanismos propostos até agora para explicar a atividade antimicrobiana dos taninos incluem inibição de enzimas microbianas extracelulares, privação dos substratos necessários para o crescimento microbiano ou ação direta no metabolismo microbiano através da inibição da fosforilação oxidativa (VIEIRA; PEREIRA; FREY, 2015).

Muitos microrganismos podem superar as defesas das plantas com base nos taninos. Eles podem desintoxicar os taninos por meio da síntese de polímeros complexantes de taninos, oxidação, biodegradação dos taninos ou síntese de sideróforos. Estudos demonstraram propriedades cicatrizantes, atividade analgésica e anti-inflamatória e efeitos antiulcerogênicos gástricos dos taninos extraídos da casca do caule do barbatimão (PELLENZ, 2019).

Também o efeito antiprotozoário dos taninos do barbatimão foi descrito contra *Herpetomonas samuelpessoai*, *Trypanosoma cruzi* e *Leishmania amazonensis*. Além disso, apresenta alta atividade antifúngica de um tanino polimérico (composto hexamérico), composto por unidades monoméricas de prodelfinidinas e prorobinetinidinas, da casca do

caule de barbatimão, contra isolados clínicos de Candida albicans (VIEIRA; PEREIRA; FREY, 2015).

Outro aspecto importante a ser considerado quanto as propriedades fitoterápicas do taninos encontrado na casca do barbatimão está a atividade antimicrobiana sobre *Staphyloccocus aureus, Pseudomonas sp., Escherichia coli* (COSTA, 2011).

A criptococose, doença causada principalmente por *Cryptococcus neoformans*, é uma infecção importante em hospedeiros imunocomprometidos, como aqueles com infecção avançada por HIV 1. *C. neoformans* é encontrado em todo o mundo em vários nichos ambientais, geralmente associado ao guano aviário ou vegetação. A exposição a *C . neoformans* geralmente não causa doença evidente e a infecção pode levar a um estado latente assintomático. A reativação da infecção causa pneumonia e/ou meningoencefalite, que são frequentemente fatais, mesmo quando tratadas agressivamente com terapia com drogas antifúngicas (PIZANI; SANTOS, 2017).

A maioria dos fatores de virulência importantes de *C. neoformans* é a cápsula polissacarídica, melanina associada à parede celular, capacidade de crescer à temperatura corporal e capacidade de produzir enzimas extracelulares. Esses fatores, juntamente com o estado do hospedeiro, podem determinar o resultado da infecção (OLIVEIRA 2019).

A proteína de ligação de β-galactosídeo de mamífero Galectina-3 (Gal-3) modula a imunidade inata e adaptativa do hospedeiro e desempenha papéis significativos durante infecções microbianas, incluindo algumas doenças fúngicas. As micoses cujo curso é influenciado por Gal-3 incluem aquelas causadas por *Paracoccidioides brasiliensis*, *Candida albicans* e *Histoplasma capsulatum*. No entanto, não há estudos enfocando o papel desempenhado por Gal-3 na criptococose (SILVA, 2019).

2 I MATERIAL E MÉTODO

Este trabalho é um estudo experimental, qualitativo e quantitativo, realizado nos laboratórios do Centro Universitário do Planalto Central - Uniplan. Foram utilizados métodos experimentais, através da técnica de maceração e da determinação da CFM, através do método de difusão em ágar sabouroud dextrose frente às cepas de *C. neoformans*.

As amostras vegetais do Barbatimão foram adquiridas na feira central da Ceilândia no mês de maio de 2019, Foram lavadas, secas e trituradas com o auxílio de um liquidificador industrial. Utilizou-se o processo de decocção em etanol a 92% em ebulição por 10 minutos e após o resfriamento em ar ambiente foi filtrado e armazenado o extrato em frasco de vidro e devidamente identificado, após, foi coberto totalmente com papel alumínio.

Em seguida transferiu-se o material para um béquer de 250ml, obtendo-se uma massa de 50,03g. Adicionou-se à amostra 100ml de álcool etílico 92,8º, medido em uma bureta, atentando-se ao menisco. Levou-se em consideração que a farmacopeia sinaliza que a proporção seria de 50ml de solução, porém como a quantidade não foi o suficiente

para cobrir a amostra, foi necessário aumentar a quantidade para se atingir o volume ideal, logo adicionou-se mais 50ml de álcool etílico 92,8º, dando um total de 50 gramas de barbatimão e 100ml de álcool dentro do Becker.

A amostra contendo, o extrato hidro alcóolico do *Stryphnodendron adstringens* (Barbatimão), foi embalada em papel alumínio com o lado brilhante voltado para fora, e armazenada por 07 dias. Após a extração colocou-se na proveta um funil de vidro com três gazes, a fim de coar o extrato de barbatimão, obtendo-se 60 ml de líquido do extrato. Em seguida transferiu-se o liquido par um béquer limpo.

3 I ANÁLISE DOS RESULTADOS E DISCUSSÃO

O cultivo foi a partir das amostras diluídas e centrifugadas descritas anteriormente. Estas foram semeadas em placa de petri. Foi notado um crescimento abundante das mais diversas espécies, porem só foi analisado as colônias com as características morfológicas do *Cryptococcus neoformans*, foram preparadas as com as amostras das colônias para confirmação da presença do patôgeno.

Realizou-se a avaliação da atividade antimicrobiana do extrato frente às cepas padrão, determinando-se a sua suscetibilidade através do método de discos difusão (Bauer,1966) adaptado, recomendado pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2005), obtendo-se os seguintes resultados:

Os discos impregnados com amostras dos extratos foram mantidos em estufa à temperatura de 37°C por 10 minutos para uma breve secagem e em seguida foram distribuídos, equidistantes, com o auxílio de uma pinça estéril, sobre a superfície do meio de cultura previamente semeado com inoculo fúngico.

Nas análises *in vitro* em àga *sabouroud destrosado* o extrato hidro alcóolico apresentou CIM variando de 60µg/mL a 80 µg/mL e a CFM variou de 40µg/mL a 200µg/mL. A ação antifúngica do extrato de *Stryphnodendron adstringes* em *C. neoformans* pode ser atribuída a taninos condensados. É considerada atividade antifúngica moderada. Essas propriedades do barbatimão sobre o crescimento de C. *neoformans*, pode estar relacionadas a fatores de virulência e sua baixa citotoxicidade, justificando novos estudos para investigar os mecanismos de ação e o possível desenvolvimento de um novo agente antifúngico.

4 I CONCLUSÕES

O estudo teve como objetivo verificar a capacidade antimicrobiana (fungicida e fungistático) in vitro através da atividade inibitória mínima (CIM) e concentração fungicida mínima (CFM) de extrato hidro alcóolico do Stryphnodendron adstringens contra cepas de Cryptococcus neoformans, em diferentes concentrações. O Crytococcusneofromas é um fungo leveduriforme, responsável por infecções fúngicas sistêmicas e até mesmo

meningites.

Sua importância médica como patógeno oportunista já esta bem fundamentada, sendo estudadas a mais de 100 anos. Através desses estudos, foi evidenciado que sua patogenicidade esta diretamente ligada a sua cápsula, assim como, sua resistência, onde a mesma mascara sua presença evitando assim a fagocitose. As características das colônias, são particulares, tratando-se de uma colônia redonda com cores que variam do creme ao marrom claro, crescimento rápido em aproximadamente 24 horas a 72 horas em temperatura ambiente.

O extrato de hidro alcóolico de Stryphnodendron adstringens, apresentou atividade inibitória moderada in vitro contra de cepas de Cryptococcus neoformans, indicando um potencial antifúngico, possivelmente devido aos seus compostos fenólicos, taninos e flavonoides. Os resultados preliminares apontam potencial antifúngico, necessitando de mais estudos que comprovem sua eficácia, em concentrações superiores ou em combinação com outras substâncias.

REFERÊNCIAS

PELLENZ, Neida Luiza Kaspary. **Investigação dos mecanismos associados ao efeito cicatrizante e regenerativo do Barbatimão (Stryphnodendron adstringens) em modelos celulares *in vitro***. 2019. Disponível em: https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/20254/TES_PPGFARMACOLOGIA_2019_PELLENZ_NEIDA%20.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 15 de janeiro de 2021.

SOUZA, CMP; *et. al.* **Utilização de plantas medicinais com atividade antimicrobiana por usuários do serviço público de saúde em Campina Grande, Paraíba**. Rev. bras. plantas med. vol.15 no.2 Botucatu 2013. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-05722013000200004. Acesso em: 11 de janeiro de 2021.

MIRANDA, Maurício Antônio. **Atividade antimibrobiana das soluções de Barbatimão, Mamona e Clorexidina utilizadas na Endodontia. Avaliação comparativa *in vitro***. 2010. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/58/58133/tde-18102010-164835/publico/me_mauricio_miranda.pdf. Acesso em: 12 de janeiro de 2021.

SILVA, Aline Alves da. **Propriedades biológicas das proteínas galectina-3 e rP21 na infecção por Trypanosoma cruzi *in vitro* e *in vivo***. 2019. Disponível em: https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/25173. Acesso em: 10 de janeiro de 2021.

PIZANI, Amanda Thaís; SANTOS, Marilene Oliveira dos. **Criptococose em pacientes HIV positivos:** revisão sistemática da literatura. 2017. Disponível em: http://www.ojs.toledo.br/index.php/saude/article/download/2439/105. Acesso em: 08 de janeiro de 2021.

OLIVEIRA, João Marcelo Alves de. **Susceptibilidade a antigúngicos dosagentes da criptococose isolados de excretas de pombos e poeiras do solo nas proximidades de estabelecimentos de saúde na cidade de Boa Vista, Roraima**, 2019. Disponível em: http://ufrr.br/procisa/index.php?option=com_phocadownload&view=category&download=1202:susceptibilidade-a-antifungicos-dos-agentes-da-criptococose-isolados-de-excretas-de-pombos-e-poeira-do-solo-nas-proximidades-de-estabelecimentos-de-saude-na-cidade-de-boa-vista-roraima-joao-marcelo-alves-de-oliveira&id=90:dissertacoes-turma-2017&Itemid=334.Acesso em: 01 de janeiro de 2021.

VIEIRA, Rosalinda dos Santos; PEREIRA, Diego; FREY, Jaqueline Almeida. ***Stryphnodendron adstringens* (Barbatimão): caracterização fitoquímica com ação na inibição do fungo causador da *candida albicans***. 2016. Disponível em: http://files.revista-academica-online.webnode.com/200000621-dc0e8dc0ea/artcient20052020.pdf. Acesso em: 02 de janeiro de 2021.

LIMA, Thaiana C. D. de; *et. al*. **Breve revisão etnobotânica, fitoquímica e farmacologia e Stryphnodendron adstringens utilizada na Amazônia**. 2016. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/19262/2/8.pdf. Acesso em: 05 de janeiro de 2021.

SILVA, Juliana Alves da; ROSA, Joyce Rover. **Análise fisico-química de taninos do Barbatimão (Stryphnodendron adstringens (Mar.)) e sua aplicação em cremes**. 2016. Disponível em: https://www.anais.ueg.br/index.php/cepe/article/view/6845/4464. Acesso em: 07 de janeiro de 2021.

BRUNING, Maria Cecília Ribeiro; *et. al*. **A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu, Paraná:** a visão dos profissionais de saúde. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232012001000017. Acesso em: 10 de janeiro de 2021.

CAPÍTULO 10

O ESTUDO DE MOLÉCULAS NATURAIS E SINTÉTICAS NA ONCOLOGIA

Data de aceite: 01/03/2021
Data de submissão: 15/01/2021

Emerson Lucena da Silva
Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Faculdade de Medicina
Fortaleza – Ceará
http://lattes.cnpq.br/4258823843339402

Felipe Pantoja Mesquita
Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Faculdade de Medicina
Fortaleza – Ceará
http://lattes.cnpq.br/3626590016067119

Ingryd Nayara de Farias Ramos
Universidade Federal do Pará, Núcleo de Pesquisa em Oncologia, Hospital Universitário João de Barros Barreto. Belém- Pará
http://lattes.cnpq.br/6908019350573084

Emanuel Cintra Austregésilo Bezerra
Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Faculdade de Medicina
Fortaleza – Ceará
http://lattes.cnpq.br/4358040693950581

Caroline de Fátima Aquino Moreira-Nunes
Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Faculdade de Medicina
Fortaleza – Ceará
http://lattes.cnpq.br/3191425896154552

Maria Elisabete Amaral de Moraes
Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Faculdade de Medicina
Fortaleza – Ceará
http://lattes.cnpq.br/3565768281344086

Raquel Carvalho Montenegro
Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Faculdade de Medicina
Fortaleza – Ceará
http://lattes.cnpq.br/0043828437326839

RESUMO: O câncer pode ser caracterizado como um conjunto de doenças que tem em comum a aquisição de mutações a nível molecular em células normais, essas mutações provem vantagens proliferativas propiciando um crescimento celular desordenado. Devido ao crescente aumento no número de novos casos de câncer, assim como no de óbitos ocasionados por neoplasias, o estudo de novas terapias com potencial antitumoral se mantém necessário. Nesse sentido, composto de origem natural e seus derivados sintéticos se destacam como uma nova estratégia no descobrimento de moléculas com potencial antineoplásico, substâncias da classe das Chalconas, Quinonas, Culmarinas, Benzimidazois e Benzotiazois possuem uma gama de compostos com atividade antitumoral comprovada tanto por metodologias *in vitro* como *in vivo*. As pesquisas têm mostrado que a síntese de substâncias com base nas estruturas de compostos naturais pode aumentar o seu potencial antitumoral, assim como a seletividade

desses análogos sintéticos. Além disso, abordamos nesse capítulo como a utilização de fármacos já aprovados para terapia de outras doenças podem ser importantes no estudo de novas moléculas com potencial antitumoral. Dessa forma, a utilização de moléculas naturais, de seus análogas sintéticos e do redirecionamento de fármacos se encontram como ferramentas importantes na pesquisa e no desenvolvimento de novas terapias antitumorais.
PALAVRAS - CHAVE: Câncer. Compostos naturais. Redirecionamento de fármacos. Pesquisa. Síntese.

THE STUDY OF NATURAL AND SYNTHETIC MOLECULES IN ONCOLOGY

ABSTRACT: Cancer can be characterized as a set of diseases that have in common the acquisition of mutations at the molecular level in normal cells, these mutations provide proliferative advantages allowing a disorderly cell growth. Due to the growing increase in the number of new cancer cases, as well as in the number of deaths caused by neoplasms, the study of new therapies with antitumor potential remains necessary. In this sense, compounds of natural origin and their synthetic derivatives stand out as a new strategy in the discovery of molecules with antineoplastic potential, substances of the Chalcones, Quinones, Coumarins, Benzimidazoles, and Benzothiazoles class have a range of compounds with antitumor activity proven both by *in vitro* as *in vivo* methodologies. Researches have shown that the synthesis of substances based on the structures of natural compounds can increase their antitumor potential, as well as the selectivity of these synthetic analogs. Also, we discuss in this chapter how the use of drugs already approved for therapy of other diseases can be important in the study of new molecules with antitumor potential. Thus, the use of natural molecules, their synthetic analogs, and drug repurposing are important tools in the research and development of new antitumor therapies.
KEYWORDS: Cancer. Natural compounds. Drug Repurposing. Research. Synthesis.

1 I INTRODUÇÃO

O câncer é um conjunto de doenças caracterizadas pela a aquisição de modificações (mutações) a nível molecular em células normais, essas mutações promovem vantagens proliferativas que podem levar a ganho de função em proto-oncogenes, desencadeando a estimulação do crescimento celular, divisão e aumento na capacidade de sobrevivência. Por outro lado, também existem mutações que levam a perda de função de genes conhecidos como supressores tumorais, esses estão associadas a prevenção da multiplicação desordenada, reparação do material genético e ativação de pontos de parada do ciclo celular propiciando um crescimento celular desordenado (HANAHAN; WEINBERG, 2000, 2011; LEE; MULLER, 2010).

Em todo mundo, foram estimados cerca de 18 milhões de novos casos de câncer e aproximadamente 10 milhões de mortes causadas por neoplasias em 2018 (BRAY et al., 2018).

Para o Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que para cada ano

do triênio 2020-2022 cerca de 625 mil novos casos de câncer serão notificados em todo território nacional. Com isso, o impacto do câncer na economia deve ter um aumento que varia de 7 a 10% anualmente ao longo de 2020, aonde foi esperado que o custo do tratamento do câncer supere 150 bilhões de dólares no mundo (PRAGER et al., 2018).

Devido ao considerável impacto do câncer no mundo, o estudo de novas terapias com potencial antitumoral se mantém necessário. Compostos de origem natural, como aqueles derivados de plantas, animais e microrganismos provem uma gama de novas moléculas que têm sido amplamente descritas na literatura por seu potencial antitumoral (AUNG et al., 2017; NEWMAN; CRAGG; SNADER, 2003; ZHUet al., 2020). Da mesma forma, a síntese e/ou modificação de estruturas químicas derivadas de compostos naturais se destacam como uma nova estratégia no descobrimento de novas moléculas com potencial antineoplásico (GUO, 2017; KOSTOVA, 2005; LEE et al., 2020).

Considerando o exposto, o objetivo desse trabalho é fornecer uma revisão sobre algumas classes de compostos naturais que já foram estudados em pesquisas pré-clínicas e clínicas para terapia antitumoral, assim como, de seus derivados sintéticos, nos permitindo melhor explorar as implicações desses estudos no desenvolvimento de terapias contra o câncer.

2 I CHALCONAS

Chalconas são pertencentes a classe de compostos polifenólicos, normalmente encontradas em uma variedade de espécies vegetais, que se apresentam como pigmentos amarelos presentes em várias partes da planta (raízes, rizomas, cerne, brotos, folhas, flores e sementes), sobretudo nas flores (ZHANG et al., 2013). São os primeiros compostos na biossíntese dos flavonoides em plantas e possuem estrutura quimicamente simples (**Figura 1)**, sendo classificadas como flavonoides de cadeia aberta (DÍAZ-TIELAS et al., 2016; FERREIRA et al., 2018). De tal modo, são passiveis de modificações estruturais e podem ser sintetizadas em laboratório com certa facilidade, apresentando-se como núcleo central de diferentes compostos sintéticos derivados.

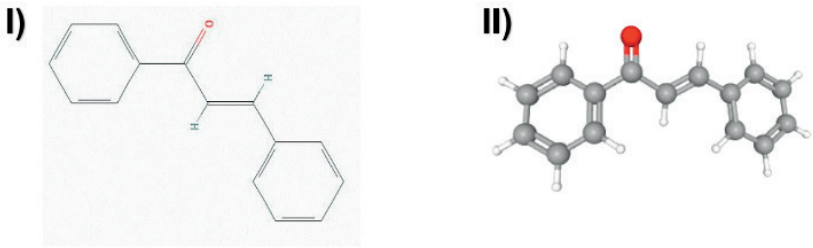


Figura 1 - Estrutura química das chalconas, mostrando o núcleo fundamental. (I) Conformação 2D; (II) conformação 3D.

Fonte: Pubchem (2021).

O interesse sob a família das chalconas, tanto de origem natural quanto seus derivados, tem sido crescente, devido ao seu amplo espectro de atividades biológicas com potencial clínico contra várias doenças (ZHUANG et al., 2017). Muitos trabalhos corroboram a ação promissora dessas moléculas em diversas frentes, como por exemplo atividades antiviral (MARINOV et al., 2020), entre outras. Essa diversidade das chalconas se apresenta ainda, em aplicações biológicas de amplo espectro como a oncologia, particularmente para o desenvolvimento de novas terapias, sendo reconhecidas em uma série de ensaios de triagem para modular vias importantes ou alvos moleculares no câncer (KHANAPURE et al., 2018).

De modo geral, muitas investigações têm ocorrido a respeito das propriedades citotóxicas das chalconas em células de diferentes tipos tumorais **(Tabela 1)**. Essas moléculas atuam diminuindo a viabilidade das células tumorais por mecanismos celulares intrínsecos como morte celular programada (apoptose), geração de espécies reativas de oxigênio (EROS), parada do ciclo celular, entre outros.

Chalconas	Origem	Linhagens Celulares	*CI_{50} (µM)	Referência
Lonchocarpina	Natural	H292	10	(CHEN et al., 2017)
Cardamonina	Natural	BGC-823/5-FU	≅14	(HOU et al., 2020)
Ij-1-59	Derivado	SK-Mel- 28 SK-Mel-5	1,37 1,17	(LI et al., 2020)
S17	Derivado	MGC-803	6,75	(ZHANG et al., 2017)
CH1/CH2	Sintética	HepG2	30	(RAMIREZ-TAGLE et al., 2016)
Trans-chalcona	Sintética	MCF-7 3T3	41,53 48,41	(BORTOLOTTO et al., 2017)
6a	Sintética	HCT-116	3,56	(N. BANDEIRA et al., 2019)

Legenda: CI_{50} - Concentração de Inibição de 50%.

Tabela 1 - Chalconas de diferentes origens e suas atividades citotóxicas correspondentes em diversas linhagens tumorais.

Fonte: Autoria Própria (2021)

Chen e colaboradores (2017), demonstraram que a chalcona natural Lonchocarpina inibe significativamente o crescimento tumoral, *in vitro* e *in vivo*, por meio da ativação das vias de apoptose em células de câncer de pulmão. Os resultados sugerem que tal chalcona natural (lonchocarpina) é potencialmente útil no tratamento desse tipo de câncer. Em outro estudo (HOU et al., 2020) foi observado que a chalcona natural cardamonina quando usada em combinação com o quimioterápico 5-Fluorouracil (5-FU), retarda o crescimento tumoral in vitro, além de aumentar a quimio sensibilidade do 5-FU sob células de câncer gástrico.

Já em relação a chalconas sintéticas ou derivados de chalconas, existem diversos estudos que avaliam a atividade citotóxica e o mecanismo de ação desses compostos. No trabalho de Li e colaboradores (2020) foi sugerido que o tratamento com o derivado de chalcona Ij-1-59 também inibe a proliferação celular de melanoma, através de indução de apoptose e dano ao DNA pelo aumento de EROs, evidenciando um possível potencial terapêutico para o tratamento do melanoma. De modo geral, os estudos mostram que as chalconas possuem alto nível de atividade citotóxica sobre vários modelos de câncer (ZHANG et al., 2013), entretanto observa-se que as chalconas sintéticas tendem a ser mais ativas, com valores de CI_{50} bem inferiores quando comparadas a seus análogos naturais. Essa diferença, possivelmente está relacionada a estratégia de estudo estrutura/atividade (MELLADO et al., 2018) que se apresenta, sobretudo muito promissora na busca por novas moléculas com potencial anticâncer.

Portanto, se torna nítido que as chalconas têm recebido grande importância e

podem atuar como compostos chave na oncologia. Porém, importante destacar que esse potencial farmacológico das chalconas ainda é pouco utilizado devido a insuficiente clareza do mecanismo de ação, assim são necessárias ainda mais pesquisas fundamentais e clínicas para o melhor uso dessas moléculas.

3 I QUINONAS

As quinonas representam uma classe de compostos orgânicos com dois grupos carbonila, que podem estar adjacentes ou separados por um grupo vinileno em um anel insaturado de seis membros. Esses compostos são naturalmente distribuídos, podem estar sob a forma de pigmentos em bactérias, em fungos e em algumas plantas, apresentam grande importância em processos bioquímicos vitais e por isso têm sido alvo de estudos farmacológicos (LÓPEZ et al., 2015; THOMSON,). As quinonas são divididas em três diferentes grupos (**Figura 2**) de acordo com o tipo aromático que sustenta o anel quinoidal, são eles Antraquinonas, Naftoquinonas e Benzoquinonas.

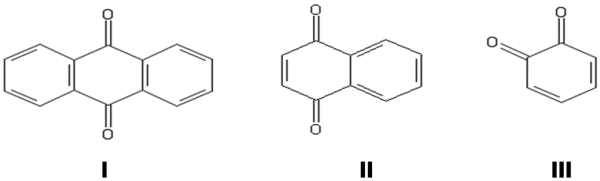


Figura 2 - Classificação das quinonas de acordo com a estrutura química. As quinonas podem ser classificadas em (I) Antraquinonas, (II) Naftoquinonas e (III) Benzoquinonas.

Fonte: Pubchem (2021).

Em organismos vivos, ubiquinonas são cofatores para reações de oxirredução controladas por enzimas redutases como a ubiquinona oxirredutase, Citocromo b5 redutase e Citocromo P-450 redutase. De acordo com o potencial redutor do cofator, ocorre a transferência direta do hidreto ou a transferência acoplada de um elétron e um átomo de hidrogênio (**Figura 3**), sendo este o mecanismo de redução durante a respiração celular (CHENG et al., 1993).

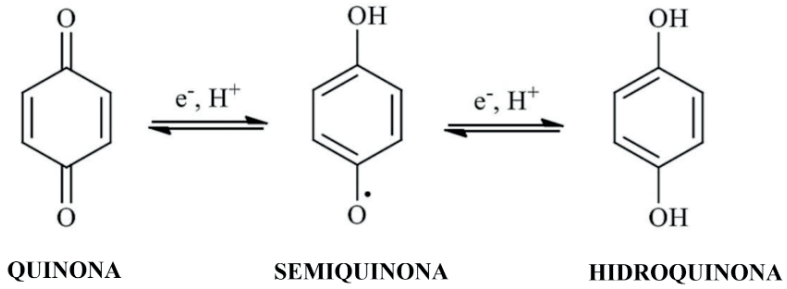


Figura 3 - Reações de oxirredução de quinonas e seus produtos.

Fonte: Adaptado de LÓPEZ et al., 2015.

Algumas quinonas já são amplamente utilizadas na clínica, entre elas temos as antraciclinas, como a Doxorrubicina, Daunorrubicina e Idarrubicina. Essas são utilizadas no tratamento de leucemias, linfomas, câncer de mama, útero, ovário e pulmão. Sua atividade antitumoral se baseia na capacidade de interferir a síntese de DNA por inibição da enzima topoisomerase II, interagindo diretamente com o complexo enzima-DNA e levando a quebra do material genético (YANG; KEMP; HENIKOFF, 2015). Além disso, esses compostos passam por vários ciclos de redox, gerando estresse oxidativo intracelular. Esse processo ocorre pela redução do radical semiquinona (**Figura 3**), que em contato com oxigênio gera majoritariamente O_2•- e H_2O_2 (LÓPEZ et al., 2015).

Estudos relacionam a atividade citotóxica e genotóxica de quinonas naturais e sintéticas com o aumento na produção de EROs intracelular, estando relacionado a indução de danos no DNA e morte celular devido ao grande potencial redox dessas moléculas (JAROLIM et al., 2018; LIANG et al., 2017; WELLINGTON, 2015).

Pesquisas *in vitro* demostraram o efeito citotóxico de moléculas sintéticas derivadas da 1,4-naftqouinona em células tumorais de pâncreas (CI_{50}: 11,5 μM) e colón (CI_{50}: 91,4 μM) (PAL et al., 2013). Em outro trabalho, foram sintetizados 11 compostos a partir de substituições seriadas em 5 cadeias laterais da 1,4-naftoquinona. As maiores citotoxicidades foram observadas nos compostos 7 e 9 que demonstraram efeito citotóxico em linhagens de câncer de próstata (CI_{50}: 0,9 e 7,6 µM), de mama (CI_{50}: 0,8 e 3,7 µM) e bexiga (CI_{50}: 2,3 e 8,1 µM), enquanto que em linhagem de fibroblasto normal as moléculas estudas demonstraram toxicidade apenas em concentrações mais elevadas (CI_{50}: 6 e 35,7 µM) demonstrando alta seletividade (BENITES et al., 2010).

Quinonas naturais e sintéticas também tem demostrado elevado efeito antitumoral em estudos *in vivo* e em ensaios clínicos em pacientes com tumores sólidos (BEG et al., 2017; GERBER et al., 2018; TSAO et al., 2020). Dessa forma, os achados evidenciam a grande versatilidade das quinonas de origem natural, assim como de seus derivados sintéticos, fornecendo um grande potencial para utilização na terapia oncológica.

4 | CUMARINAS

As cumarinas (2H-1-benzopiran-2-ona ou 2H-cromen-2-ona) são compostos de origem natural ou sintética do grupo flavonóide que possuem atividade anticâncer, anti-HIV, antioxidante, antimicrobiana, entre outras bem descritas na literatura (ABDIZADEH et al., 2017). São encontradas, primordialmente, em raízes, folhas e sementes de plantas vasculares, principalmente nas famílias Rutaceae e Apiaceae (KÜPELI AKKOL et al., 2020).

Esse grupo de moléculas constitui uma grande classe de heterociclos oxigenados, comumente no carbono 7 (C-7), o qual se torna 7-hidroxicumarina, também chamado de Umbeliferona. Elas podem ser classificadas em 5 grandes grupos (**Figura 3**): cumarina simples, piranocumarina, fenilcumarina, furanocumarina e dicumarina. Pelo fato de poderem sofrer inúmeras permutações, as estruturas moleculares são diversas, o que poderia explicar o grande potencial medicinal e a grande facilidade de serem encontradas na natureza (WU et al., 2009).

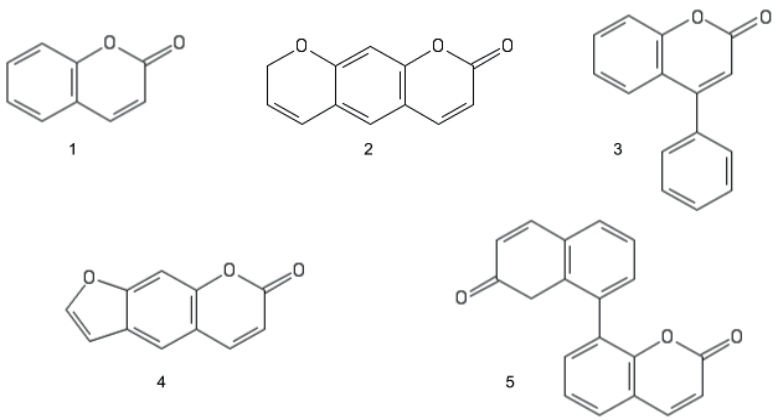


Figura 3 - Classificação das cumarinas de acordo com as estruturas químicas. 1) Cumarina Simples, 2) Piranocumarina, 3) Fenilcumarina, 4) Furanocumarina e 5) Dicumarina.

Fonte: Pubchem (2021).

Nesse sentido, as cumarinas possuem atividade antineoplásica contra diversos tipos de tumores. Por exemplo, a 4-metilumbeliferona (4MU), um composto sintético, reduz o crescimento celular nas linhagens leucêmicas K562 (linhagem sensível à vincristina) e Kv562 (linhagem resistente à vincristina) em ambas as concentrações utilizadas (100 e 500 μM). Além disso, foi demonstrada ação sinérgica quando administrado em conjunto com o quimioterápico Mesilato de Imatinibe (IMT) (LOMPARDÍA et al., 2017; MOSKVINA; ISHCHENKO; KHILYA, 2012).

Outras moléculas do grupo das cumarinas também mostraram efeitos contra outras

neoplasias hematológicas. Assim, a Marmesina, molécula natural, mostrou atividade contra U937 (linhagem de leucemia monocítica humana), com CI_{50} de 40 μM, possuindo uma predileção por células neoplásicas, já que em monócitos normais humanos, a CI_{50} foi de 125 μM. Além disso, a Marmesina induziu morte celular por apoptose, com aumentou na expressão de proteínas pró-apoptóticas (Bax/Bcl-2) e na produção de EROS *in vitro*, também foi verificado que o fármaco reduziu significativamente o tamanho do tumor em camundongos (DONG et al., 2018).

Não somente as neoplasias hematológicas, mas os tumores sólidos, como o câncer de estômago, também são sensíveis às moléculas do grupo das cumarinas. A título de exemplo, a Biscumarina substituída com estireno (BSE), uma molécula sintética, foi avaliada quanto ao potencial antineoplásico contra a linhagem de adenocarcinoma gástrico humano. Assim, foi constatado que a BSE inibiu significativamente a proliferação celular *in vitro*, demonstrando uma CI_{50} de 4,56 μg/mL, bem mais significativo que a do quimioterápico padrão 5-fluorouracil (CI_{50}: 68,35 μg/mL). É importante ressaltar que foi constatado que o composto BSE induziu apoptose na concentração de 16 μg/mL. Por fim, o tratamento com BSE induziu um aumento da expressão da proteína pró-apoptótica BAX de forma concentração-dependente (PERUMALSAMY et al., 2018).

Derivados sintéticos da cumarina, como a Triazolopirimidinilpiranocumarina pentacíclica (CI_{50}: 7,90 μg/mL) e éster metílico de ácido piranocumarinil-formimidico tricíclico (CI_{50}: 8,28 μg/mL), mostraram equipotência se comparadas ao quimioterápico Tamoxifeno (CI_{50} de 8.38 μg/mL) na inibição das células de câncer de mama. Da mesma forma, o composto sintético Tioxopirimidina também demonstrou atividade citotóxica em modelos de estudo pré-clínico de câncer de colo de útero (BATRAN et al., 2017).

Inúmeras evidências científicas comprovam que a classe das cumarinas possui potencial antineoplásico para os diversos tipos de tumorais, tanto sólidos quanto hematológicos, além de possuir uma predileção por células neoplásicas, aumentando seu potencial seletivo.

5 | BENZIMIDAZOIS E BENZOTIAZOIS

Os compostos heterocíclicos estão na lista dos compostos amplamente difundidos que possuem propriedades medicinais, incluindo a atividade anticâncer. Muitos compostos heterocíclicos sintéticos são produzidos e comercializado pelo mercado farmacêutico, como 5-fluorouracila, Metotrexato, Doxorrubicina, Daunorrubicina, dentre outros. Além disso, compostos heterocíclicos de origem natural é utilizado na prática clínica oncológica, como a Vimblastina e Vincristina (ALI et al., 2015).

Dentre os compostos heterocíclicos que estão atraindo a atenção da comunidade cientifica estão os Benzimidazois e os Benzotiazois. Diversos estudos científicos têm reportado o acentuado efeito citotóxico que esses compostos possuem contra células de

câncer (NATH et al., 2020; PATHAK et al., 2020). O desafio atual e as perspectivas futuras é aprimorar esses compostos para desenvolver novas moléculas com alta eficácia e menor efeitos adversos, trazendo benefícios terapêuticos para o paciente oncológico.

5.1 Benzimidazois: o reposicionamento para tratamento oncológico

Os Benzomidazois são compostos, fortemente ácidos com Pka em torno de 12,75, com estrutura química heterocíclica contendo nitrogênio e a fusão de um anel benzeno com imidazol. Muitas modificações químicas foram reportadas para o aprimoramento das moléculas, sendo o método de heterociclização o mais utilizado com ácidos carboxílicos, aldeídos, álcoois e nitrilos (AJANI et al., 2010; SHARMA; HABER; SETTLEMAN, 2010).

Já está bem descrito na literatura a diversidade de propriedades farmacológicas dos compostos benzimidazois, uma vez que é o núcleo estrutural de muitos fármacos utilizados na clínica, como anti-helmínticos (Mebendazol e Albendazol), antifúngicos (Benomyl), antiulcerosos (Rabeprazol), anti-hipertensivos (Telmisartana) e protetores gástricos (Omeprazol) (AJANI et al., 2016).

A química medicinal tem se esforçado para produzir novos derivados de Benzimidazólicos especialmente para o tratamento oncológico que podem agir com perfil antiproliferativo. Alguns compostos que foram desenvolvidos para tratamento anticâncer tiveram suas patentes depositadas desde o início dos anos 2000 (SHRIVASTAVA et al., 2017). No entanto, um grupo de benzimidazólicos tem sido especulado como agentes potenciais para o tratamento do câncer mesmo sendo compostos produzidos para outra finalidade terapêutica, os anti-helmínticos.

Spagnuolo e colaboradores (2010) identificaram que o Flubendazol teve um efeito antitumoral e sinérgico com outras drogas para o tratamento de leucemias e mielomas. Outros estudos mostraram que o antiparasitário Mebendazol aumentou cerca de 63% a sobrevida do modelo animal de glioblastoma multiforme e reduziu a proliferação em células de câncer de mama (BAI et al., 2011; ZHANG et al., 2019). O anti-helmíntico Albendazol também é capaz de induzir o efeito antiproliferativo em células de leucemia mieloide crônica (LMC) e câncer de ovário (NOORANI et al., 2015; WANG et al., 2020).

O que levanta a importância desses estudos é que os antiparasitários Albendazol, Flubendazol e Mebendazol, aprovados pelas agências reguladora *US Food and Drug Administration* (FDA) e a Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA), são amplamente caracterizados quanto a eficácia e segurança no uso em humanos. Tem-se discutido que o mecanismo de ação envolvido no efeito anti-proliferativo dos anti-helminticos benzidimidazolicos está relacionado a inibição da polimerização dos microtúbulos e interação com alvos específicos como a via de sinalização *hedgehog* (Hh) e a kinase MAPK14 (ARIEY-BONNET et al., 2020; LARSEN et al., 2015).

Os dados *in vitro* e *in vivo* são categóricos em mostrar que esses benzidimidazólicos anti-helmínticos são promissores para o tratamento do câncer, tornando plausível para eu

haja um redirecionamento de fármacos, que é uma estratégia para identificar novos usos diferentes do qual o fármaco foi aprovado pelos órgãos reguladores (PUSHPAKOM et al., 2019). Entretanto, ainda há dados insuficientes de ensaios clínicos com esses compostos benzidimidazólicos anti-helmínticos para reforçar seu redirecionamento farmacológico.

Os dados da tabela 2 mostram parte dos ensaios clínicos realizados com o Mebendazol e Albendazol no tratamento de tumores sólidos ou hematológicos. Muitos ainda estão em fase de execução e aguardam o recrutamento para a realização do ensaio. É válido chamar atenção para a ausência de ensaio clínico com Flubendazol no tratamento de câncer.

De todo modo, a estratégia de reposicionamento desses fármacos já aprovados e com segurança e eficácia descrita permanece como uma chance de acelerar o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para o câncer, aumento a sobrevida e qualidade de vida desses pacientes.

Benzimidazol anti-helmíntico	Tipo de câncer	Dosagem	Status do estudo
Mebendazol			
Estudo clínico fase I NCT01729260	Glioma de alto grau tratado com temozolomida	500 mg Ciclo de 28 dias, 3 vezes ao dia	Ativo
Estudo clínico fase I NCT02644291	Tumores cerebrais pediátricos (meduloblastoma, astrocitoma, glioblastoma, neoplasia de células tronco cerebrais e oligodendroblastoma)	3 doses de 500 mg durante refeição	Ativo

Estudo clínico fase I/II NCT01837862	Glioma pediátrico	50, 100 e 200 mg/kg/dia durante 70 semanas para glioma de baixo grau e 48 semanas para glioma de alto grau	Ativo
Estudo clínico fase II NCT02366884	Metástase	*ND	Ativo
Estudo clínico fase III NCT03925662	Câncer colorretal estágio IV	ND	Ativo
Albendazol			
Estudo clínico fase I POURGHOLAMI et al., 2010 DOI: 10.1007/s00280-009-1157-8	Tumores sólidos refratários	400 mg a 1200 mg do dia 1 ao 14 em um ciclo de 3 semanas	Finalizado
Estudo clínico fase I MORRIS et al., 2001 DOI: 10.1159/000055351	Hepatocarcinoma e câncer colorretal avançado	10 mg/kg/dia por 28 dias	Finalizado
Flubendazol	Não há dados de ensaios clínicos vigentes		

Legenda: *ND - Não determinado

Tabela 2 - Ensaios clínicos relacionados aos benzidimidazoles anti-helmínticos

Fonte: Autoria Própria (2021)

6 I CONCLUSÃO

Como visto, estudos *in vitro* e *in vivo* têm descrito o papel de novas moléculas com potencial antitumoral. A pesquisa de compostos com atividade farmacológica derivados de produtos naturais, assim como de seus análogos sintéticos fornecem uma gama de

aplicações, possibilitando o aumento na seletividade a células tumorais, diminuindo a quantidade de efeitos adversos na terapia oncológica. O reposicionamento de fármacos também se caracteriza como uma ferramenta que está sendo utilizada para aumentar o número de compostos em estudos em terapias anticâncer, com várias moléculas já em estudos em fase clínica. Dessa forma, o estudo de novas fontes de compostos com potencial antineoplásico deve ser estimulado, buscando moléculas mais eficazes e seletivas com o intuito de diminuir o número de óbitos ocasionados pelo câncer em todo mundo.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) que possibilitaram a realização desse trabalho.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

ABDIZADEH, T. et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel coumarin-based benzamides as potent histone deacetylase inhibitors and anticancer agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 132, p. 42–62, 2017.

AJANI, O. O. et al. Microwave assisted synthesis and antimicrobial activity of 2-quinoxalinone-3-hydrazone derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 1, p. 214–221, 2010.

AJANI, O. O. et al. Functionalized Benzimidazole Scaffolds: Privileged Heterocycle for Drug Design in Therapeutic Medicine. **Archiv Der Pharmazie**, v. 349, n. 7, p. 475–506, 2016.

ALI, I. et al. Heterocyclic Scaffolds: Centrality in Anticancer Drug Development. **Current Drug Targets**, v. 16, n. 7, p. 711–734, 2015.

ARIEY-BONNET, J. et al. In silico molecular target prediction unveils mebendazole as a potent MAPK14 inhibitor. **Molecular Oncology**, v. 14, n. 12, p. 3083–3099, 2020.

AUNG, T. N. et al. Understanding the Effectiveness of Natural Compound Mixtures in Cancer through Their Molecular Mode of Action. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 3, 2017.

BAI, R.-Y. et al. Antiparasitic mebendazole shows survival benefit in 2 preclinical models of glioblastoma multiforme. **Neuro-Oncology**, v. 13, n. 9, p. 974–982, 2011.

BATRAN, R. Z. et al. New Coumarin Derivatives as Anti-Breast and Anti-Cervical Cancer Agents Targeting VEGFR-2 and p38α MAPK. **Archiv Der Pharmazie**, v. 350, n. 9, 2017.

BEG, M. S. et al. Using a novel NQO1 bioactivatable drug, beta-lapachone (ARQ761), to enhance chemotherapeutic effects by metabolic modulation in Pancreatic Cancer. **Journal of surgical oncology**, v. 116, n. 1, p. 83–88, 2017.

BENITES, J. et al. Biological evaluation of donor-acceptor aminonaphthoquinones as antitumor agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 12, p. 6052–6057, 2010.

BORTOLOTTO, L. F. B. et al. Cytotoxicity of trans-chalcone and licochalcone A against breast cancer cells is due to apoptosis induction and cell cycle arrest. **Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie**, v. 85, p. 425–433, 2017.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.

CHEN, G. et al. A natural chalcone induces apoptosis in lung cancer cells: 3D-QSAR, docking and an in vivo/vitro assay. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 10729, 2017.

CHENG, J. et al. Free energy hydride affinities of quinones in dimethyl sulfoxide solution. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 58, n. 19, p. 5050–5054, 1993.

DÍAZ-TIELAS, C. et al. Atividades Biológicas e Novas Aplicações das Chalconas. **Planta Daninha**, v. 34, n. 3, p. 607–616, 2016.

DONG, L. et al. In vitro and in vivo anticancer effects of marmesin in U937 human leukemia cells are mediated via mitochondrial-mediated apoptosis, cell cycle arrest, and inhibition of cancer cell migration. **Oncology Reports**, v. 39, n. 2, p. 597–602, 2018.

Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 6 jan. 2021.

FERREIRA, M. K. A. ; et al. Virtual Quim. |Vol 10| |No. 5| |1455-1473| Rev. **Virtual Quim**, v. 10, n. 5, p. 1455–1473, 2018.

GERBER, D. E. et al. Phase 1 study of ARQ 761, a β-lapachone analogue that promotes NQO1-mediated programmed cancer cell necrosis. **British Journal of Cancer**, v. 119, n. 8, p. 928–936, 2018.

GUO, Z. The modification of natural products for medical use. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, Traditional Chinese medicine and natural products research. v. 7, n. 2, p. 119–136, 2017.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The hallmarks of cancer. **Cell**, v. 100, n. 1, p. 57–70, 2000.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646–674, 2011.

HOU, G. et al. Cardamonin, a natural chalcone, reduces 5-fluorouracil resistance of gastric cancer cells through targeting Wnt/β-catenin signal pathway. **Investigational New Drugs**, v. 38, n. 2, p. 329–339, 2020.

JAROLIM, K. et al. The secondary Fusarium metabolite aurofusarin induces oxidative stress, cytotoxicity and genotoxicity in human colon cells. **Toxicology Letters**, v. 284, p. 170–183, 2018.

KARTHIKEYAN, C. et al. Advances in chalcones with anticancer activities. **Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery**, v. 10, n. 1, p. 97–115, 2015.

KHANAPURE, S. et al. Anticancer activity of ruthenocenyl chalcones and their molecular docking studies. **Journal of Molecular Structure**, v. 1173, p. 142–147, 2018.

KOSTOVA, I. Synthetic and natural coumarins as cytotoxic agents. **Current Medicinal Chemistry. Anti-Cancer Agents**, v. 5, n. 1, p. 29–46, 2005.

KÜPELI AKKOL, E. et al. Coumarins and Coumarin-Related Compounds in Pharmacotherapy of Cancer. **Cancers**, v. 12, n. 7, 2020.

LARSEN, A. R. et al. Repurposing the antihelmintic mebendazole as a hedgehog inhibitor. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 14, n. 1, p. 3–13, 2015.

LEE, E. Y. H. P.; MULLER, W. J. Oncogenes and Tumor Suppressor Genes. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 2, n. 10, 2010.

LEE, M. M.-L. et al. Synthesis and Evaluation of Novel Anticancer Compounds Derived from the Natural Product Brevilin A. **ACS Omega**, v. 5, n. 24, p. 14586–14596, 2020.

LI, K. et al. A novel chalcone derivative has antitumor activity in melanoma by inducing DNA damage through the upregulation of ROS products. **Cancer Cell International**, v. 20, 2020.

LIANG, W. et al. Shikonin induces ROS-based mitochondria-mediated apoptosis in colon cancer. **Oncotarget**, v. 8, n. 65, p. 109094–109106, 2017.

LOMPARDÍA, S. L. et al. 4-methylumbelliferone and imatinib combination enhances senescence induction in chronic myeloid leukemia cell lines. **Investigational New Drugs**, v. 35, n. 1, p. 1–10, 2017.

LÓPEZ, J. et al. Quinoid systems in chemistry and pharmacology. **Medicinal Chemistry Research**, v. 24, n. 10, p. 3599–3620, 2015.

MARINOV, R. et al. Antiviral properties of chalcones and their synthetic derivatives: a mini review. **Pharmacia**, v. 67(4), p. 325–337, 2020.

MELLADO, M. et al. Synthesis of chalcones with antiproliferative activity on the SH-SY5Y neuroblastoma cell line: Quantitative Structure–Activity Relationship Models. **Medicinal Chemistry Research**, v. 27, n. 11, p. 2414–2425, 2018.

MOSKVINA, V. S.; ISHCHENKO, A. A.; KHILYA, V. P. Convenient synthetic method for 6-substituted derivatives of 4-methylumbelliferone. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 48, n. 5, p. 751–756, 2012.

MURTAZA, B. et al. Evaluation of in vivo hypoglycemic potential of 4-ethyloxychalcone in alloxan-induced diabetic rats. **Research on Chemical Intermediates**, v. 42, n. 5, p. 4161–4170, 2016.

N. BANDEIRA, P. et al. Synthesis, structural characterization, and cytotoxic evaluation of chalcone derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, v. 28, n. 11, p. 2037–2049, 2019.

NATH, J. et al. Drug repurposing and relabeling for cancer therapy: Emerging benzimidazole antihelminthics with potent anticancer effects. **Life Sciences**, v. 258, p. 118189, 2020.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M.; SNADER, K. M. Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002. **Journal of Natural Products**, v. 66, n. 7, p. 1022–1037, 2003.

NOORANI, L. et al. Albumin nanoparticles increase the anticancer efficacy of albendazole in ovarian cancer xenograft model. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 13, p. 25, 2015.

PAL, S. et al. Molecular structures and antiproliferative activity of side-chain saturated and homologated analogs of 2-chloro-3-(n-alkylamino)-1,4-napthoquinone. **Journal of Molecular Structure**, v. 1049, p. 355–361, 2013.

PATHAK, N. et al. A Review on Anticancer Potentials of Benzothiazole Derivatives. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 1, p. 12–23, 2020.

PERUMALSAMY, H. et al. In silico and in vitro analysis of coumarin derivative induced anticancer effects by undergoing intrinsic pathway mediated apoptosis in human stomach cancer. **Phytomedicine**, v. 46, p. 119–130, 2018.

PRAGER, G. W. et al. Global cancer control: responding to the growing burden, rising costs and inequalities in access. **ESMO Open**, v. 3, n. 2, 2018.

PUBCHEM. **PubChem**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 14 jan. 2021.

PUSHPAKOM, S. et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. **Nature Reviews. Drug Discovery**, v. 18, n. 1, p. 41–58, 2019.

RAMIREZ-TAGLE, R. et al. Chalcone-Induced Apoptosis through Caspase-Dependent Intrinsic Pathways in Human Hepatocellular Carcinoma Cells. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 2, p. 260, 2016.

SHARMA, S. V.; HABER, D. A.; SETTLEMAN, J. Cell line-based platforms to evaluate the therapeutic efficacy of candidate anticancer agents. **Nature Reviews. Cancer**, v. 10, n. 4, p. 241–253, 2010.

SHRIVASTAVA, N. et al. Benzimidazole Scaffold as Anticancer Agent: Synthetic Approaches and Structure-Activity Relationship. **Archiv Der Pharmazie**, v. 350, n. 6, 2017.

SÖKMEN, M.; AKRAM KHAN, M. The antioxidant activity of some curcuminoids and chalcones. **Inflammopharmacology**, v. 24, n. 2–3, p. 81–86, 2016.

SPAGNUOLO, P. A. et al. The antihelmintic flubendazole inhibits microtubule function through a mechanism distinct from Vinca alkaloids and displays preclinical activity in leukemia and myeloma. **Blood**, v. 115, n. 23, p. 4824–4833, 2010.

THOMSON, R. H. Distribution of naturally occurring quinones. **Pharmaceutisch Weekblad**, v. 13, n. 2, p. 70–73, 1991.

TSAO, Y.-C. et al. Discovery of isoplumbagin as a novel NQO1 substrate and anti-cancer quinone. **bioRxiv**, p. 2020.04.28.063222, 2020.

UŠJAK, D. et al. Antimicrobial activity of novel chalcones and modulation of virulence factors in hospital strains of Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa. **Microbial Pathogenesis**, v. 131, p. 186–196, 2019.

WANG, L.-J. et al. Albendazole-Induced SIRT3 Upregulation Protects Human Leukemia K562 Cells from the Cytotoxicity of MCL1 Suppression. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 11, 2020.

WELLINGTON, K. Understanding cancer and the anticancer activities of naphthoquinones - a review. **RSC Advances**, 2015.

WU, L. et al. The structure and pharmacological functions of coumarins and their derivatives. **Current Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 32, p. 4236–4260, 2009.

YANG, F.; KEMP, C. J.; HENIKOFF, S. Anthracyclines induce double-strand DNA breaks at active gene promoters. **Mutation research**, v. 773, p. 9–15, 2015.

ZHANG, E.-H. et al. An update on antitumor activity of naturally occurring chalcones. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM**, v. 2013, p. 815621, 2013.

ZHANG, L. et al. Mebendazole Potentiates Radiation Therapy in Triple-Negative Breast Cancer. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 103, n. 1, p. 195–207, 2019.

ZHANG, S. et al. A novel chalcone derivative S17 induces apoptosis through ROS dependent DR5 up-regulation in gastric cancer cells. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 9873, 2017.

ZHU, F. et al. A new compound Trichomicin exerts antitumor activity through STAT3 signaling inhibition. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 121, p. 109608, 2020.

ZHUANG, C. et al. Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 117, n. 12, p. 7762–7810, 2017.

CAPÍTULO 11

AYURVEDA NO SUS UMA EXPERIÊNCIA PRÁTICA NA ATENÇÃO BÁSICA

Data de aceite: 01/03/2021

Paula Melo Martins
Docente Universidade de Brasilia/Faculdade de Ceilândia

Ana Lúcia do Carmo
erapeuta e Diretor da Escola Yoga Brahma Vidyalaya/Fundação Sri Vájera

José Ruguê Ribeiro Júnior

Marcos Freire
TGerente do Centro de Praticas Integrativas em Saúde (CERPIS) - SES/DF

RESUMO: Ayurveda no SUS foi um projeto de extensão realizado pelo Curso de Farmácia da Faculdade de Ceilândia/UnB em parceria com o Centro de Praticas Integrativas em Saúde do DF – CERPIS e a Escola Yoga Brahma Vidyalya. O projeto teve duração de 6 meses com 2 encontros mensais, realizado no ano de 2015 e 2016. O principal objetivo do projeto foi a apresentação de uma nova prática integrativa e complementar em saúde na atenção primaria do Sistema Único de Saúde, buscando estimular mecanismos naturais de prevenção de doenças e promoção de saúde, de acordo com a milenar medicina indiana. Durante a realização do projeto, foram ministrados cursos divididos em módulos sobre Nutrição e Herbologia, rotina diária e terapias externas. Os participantes eram profissionais da área de saúde: médicos, enfermeiros, farmacêuticos, nutricionistas, agentes de saúde e massoterapeutas, além de representantes da Pastoral da Saúde, Pastoral da Criança e do Adolescente, abrigo de idosos e professores da regional de ensino. Durante o período do projeto, alguns profissionais da saúde relataram a implementação de determinadas práticas em seu âmbito de trabalho, principalmente introduzindo o uso dos temperos para prevenção e melhoria da saúde, sugestão de hábitos de vida saudáveis de acordo com a constituição do paciente e a estação do ano. Foi observado grande interesse da comunidade e uma facilidade de assimilação da cosmovisão ayurvédica e dos conteúdos ministrados, devido à familiaridade da linguagem com crenças populares e tradicionais. Como se tratam de práticas de baixo custo e que tem o suporte das Farmácias Vivas em relação ao uso de plantas medicinais e condimentares, observou-se a viabilidade da implantação dessa pratica integrativa, atualmente reconhecida pelo SUS.

PALAVRAS - CHAVE: Ayurveda, SUS, atenção básica, pratica integrativa.

INTRODUÇÃO

Ayurveda é um sistema de saúde originário da Índia. É considerada a mais antiga de todas as medicinas, com mais de 5000 anos de existência. Os primeiros registros escritos sobre a cultura, sociedade e religião da Índia Antiga datam por volta de 2000 a.C. Esses registros se compilaram em textos, denominados "*Vedas*", que em sânscrito significa "conhecimento", os

quais podem ser considerados a fundamentação escrita de uma tradição oral, passada por gerações, de mestre a discípulo, sob a forma de versos. As evidências arqueológicas sobre os Vedas datam em torno de 3000 a.C. (KAK, 1997). Os Vedas são divididos em Rig, Yajur, Sama and Atharva Veda. Rig Veda é o mais antigo e contem os pilares fundamentais dos Vedas, mas no Atharva Veda, o mais recente deles, é que o Ayurveda encontra-se mais descrito (TIWARI, 2013).

O conhecimento ayurvédico desenvolvido a partir dos Vedas foi sistematizado em dois tratados médicos. O primeiro deles, escrito em torno de 250 a.C., denominado "*Charaka Samhita*", em referência ao médico indiano Charaka, que apresenta os princípios fundamentais do tratamento ayurvédico. O segundo deles, escrito em torno de 150 a.C., denominado "*Susruta Samhita*", em referência ao médico indiano Sushruta, apresenta princípios cirúrgicos e anatômicos da época, bom como princípios da formação médica (LANDEIRA-FERNANDES & CASTRO, 2010).

O termo Ayurveda é composto por dois radicais: *ayus* e *veda*, onde Ayus significa vida, e Veda significa ciência ou conhecimento, sendo o termo Ayurveda traduzido então como ciência da vida. Segundo o Ayurveda, a vida é uma manifestação complexa, por isso deve ser definida como uma combinação do corpo, sentidos, mente e espírito.

A perspectiva ayurvédica se baseia na filosofia Samkhya, que teve origem na antiga cultura indiana, aproximadamente em 700-500 a.C. De acordo com o *Samkhya*, o universo tem origem a partir da interação entre dois princípios metafísicos: a "Consciência Pura" ou "Alma imaterial", denominada "*Purusha*", e a "Matéria Original Pura", denominada "*Prakriti*". Purusha é energia masculina, sem forma, sem cor e sem atributitos. A Prakritti tem forma, cor e atributos. É a Vontade Divina. Como sugerido por Vasant Lad (2012), o universo é a criação no útero da Prakritti, a Mãe Divina. A consciência é manifestada de forma material, por meio dos cinco elementos básicos da natureza: éter ou espaço, ar, fogo, terra e água, conhecidos como *Panchamahabuthas,* ou os cinco grande elementos.

Os cinco elementos existem em toda matéria. Todos os cinco elementos originaram-se da energia que flui da Consciência Cósmica, de modo que estão presentes em toda matéria do universo. Em suma, é a partir da interação de uma entidade imaterial e de uma matéria indiferenciada da primeira que surge um princípio organizador. Desse princípio organizador o mundo externo emerge, pela percepção dos cinco elementos básicos através das cinco sensações, oriundas dos cinco órgãos sensoriais e que possibilitam a interação com o mundo externo. Cada um desses elementos estaria associado a um órgão sensorial: nariz, olhos, pele, língua e ouvidos; que por sua vez dariam origem aos sentidos: audição, visão, tato, olfato e sabor. Essas sensações são capazes de expressar a presença de cada um desses elementos no corpo e na mente humana.

Outro aspecto importante, proveniente da matéria, expresso como três atributos básicos não materiais, chamados de *gunas* ou qualidades da matéria. Os gunas são *satwa* (essência), *rajas* (movimento) e *tamas* (inércia). Esses três atributos encontram-

se em equilíbrio na *Prakritti.* Essas três qualidades manifestam-se no homem como temperamento, comportamento que vão originar a personalidade psíquica do individuo (RANADE & RANADE, 2014)

Os cinco elementos básicos presentes em toda matéria existem também em cada individuo, o que qualifica o homem como um microcosmos, um universo dentro de si e por isso sob a influência das forças da natureza: as estações do ano, o ritmo circadiano, a influencia dos astros e constelações. A combinação dos cinco elementos na constituição do individuo é conhecida como *dosha,*biótipo ou humor, e traz em si a constituição única de cada ser. Cada *dosha* apresenta suas características, sendo:

- Vata: formado por ar e éter. É a força primária do sistema nervoso. Governa o equilíbrio sensorial e mental, a orientação sensorial e motora, promove adaptabilidade mental e compreensão. Rege todos os movimentos do corpo.

- Pitta: formado fogo e água. É responsável por todas as transformações químicas e metabólicas no corpo. Governa também a digestão mental, a capacidade de percepção da realidade e de entendimento das coisas como elas são.

- Kapha: formado por terra + água. Responsável pela nutrição, estrutura e a massa dos tecidos corporais. Promove o suporte emocional na vida e rege os aspectos emocionais positivos. Serve como recipiente para as outras duas forças.

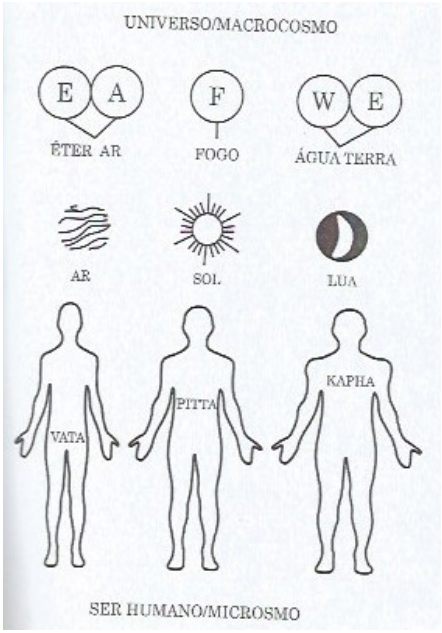


Figura 1 – Relação entre macro e microcosmos

Fonte: RANADE & RANADE (2014).

A constituição básica de cada individuo é determinada no momento da concepção. No momento da união dos gametas masculino e feminino, a combinação de ar, fogo e água que se manifestam nos corpos do pai e da mãe irão determinar a constituição do individuo ou a sua *Prakrutti.* Em geral há sete tipos de constituições: vata, pitta, kapha, vata-pitta, pitta-kapha, vata-kapha e o tridosha vata-pitta-kapha (LAD, 2012).

Todo organismo humano possui os três *doshas* em proporções variadas, onde uma das energias é dominante, influindo no tipo físico, metabolismo e características psíquicas do individuo. O desequilíbrio entre os três (carência ou excesso) pode originar doenças, dessa forma o objetivo do Ayurveda é a manutenção da saúde, a prevenção de doenças, a obtenção da longevidade e o tratamento das doenças (CHARAKA, 1972).

A constituição básica do individuo permanece inalterada durante toda a vida pois ela foi determinada geneticamente, no entanto as contínuas mudanças fisiopatológicas que ocorrem no individuo são uma resposta as alterações das emoções, do ambiente e do estilo de vida.

Na visão do Ayurveda a saúde é o estado de harmonia ou perfeito funcionamento do fogo digestivo (*Agni*), do equilíbrio da constituição física (*Prakrutti*), das adequada eliminação das fezes, urina e suor (*malas*), do funcionamento normal dos sentidos e da harmonia entre corpo mente e consciência. Esse adequado funcionamento e inter-relação dos sistemas gera imunidade (*ojas*) e mantem a saúde. Qualquer desequilíbrio que venha alterar a harmonia desses sistemas poderá levar a doença. Portanto a visão de saúde para o Ayurveda se traduz em bem estar físico, psíquico e espiritual, que vem de encontro ao preconizado pela OMS que define a saúde não somente como ausência de doença. Na verdade, só é possível ter saúde quando há um completo bem-estar físico, mental e social de uma pessoa (OPAS/OMS, 2016).

> Para a manutenção da saude, o Ayurveda envolve uma reorientação alimentar, com dietas apropriadas a constituição do individuo, rotina diária de hábitos saudáveis, massagem com óleos medicados com plantas medicinais, sudação (***purvakarma)***, uso terapêutico das plantas medicinais, terapias purificadoras (***panchakarma***), medicamentos com metais, minerais e pedras preciosas (***rasa shastra***), recomendação de atividade física, prática de yoga e meditação (Vagbhata, Ashtanga Hridayam, tradução de Murthy, 2007).

AYURVEDA NO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE

O campo das Práticas Integrativas e Complementares contempla sistemas médicos complexos e recursos terapêuticos, os quais são também denominados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) de medicina tradicional e complementar/alternativa (MT/MCA), conforme WHO (2002). Ao atuar nos campos da prevenção de agravos e da promoção, manutenção e recuperação da saúde baseada em modelo de atenção humanizada, centrada na integralidade do indivíduo, com ênfase na escuta acolhedora, no desenvolvimento do

vínculo terapêutico e na integração do ser humano com meio ambiente e a sociedade, a PNIPIC (Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares) desenvolve uma visão ampliada do processo saúde-doença e a promoção global do cuidado humano, especialmente do autocuidado, de forma a contribuir para o fortalecimento dos princípios fundamentais do SUS (BRASIL, 2006).

O reconhecimento dos mecanismos naturais para o cuidado da saúde confirma práticas consolidadas na tradição popular como é o caso do uso de plantas medicinais com finalidade terapêutica e alimentar. Dentre outros sistemas consolidados pela tradição popular e reconhecidos pela OMS estão a Medicina Tradicional Chinesa e o Ayurveda.

A efetividade dessa medicina ancestral é reconhecida pela OMS, que sugeriu a utilização de medicinas tradicionais nos sistemas nacionais de saúde (WHO, 1978), a Organização descreve de maneira sucinta o Ayurveda, reconhecendo sua utilização para prevenir e curar doenças, e reconhece que esta não se trata apenas de um sistema terapêutico, mas um estilo de vida.

A Portaria nº 849/2017 ampliou a PNPIC ao inserir o Ayurveda no SUS, dentre outras praticas integrativas (BRASIL, 2017). No sistema público de saúde do DF, as Práticas Integrativas em Saúde (PIS) foram iniciadas há três décadas, tendo como marco, a implantação do primeiro Horto de Plantas Medicinais na Unidade de Saúde Integral (USI) de Planaltina, vinculada ao Hospital Regional de Planaltina em 1983. Em conformidade com a PNPIC no âmbito do Distrito Federal, a Gerência em Práticas Integrativas em Saúde GERPIS/DCVPIS/SAPS (BRASIL, 2020), tem a responsabilidade de fomentar e gerir o ensino, a pesquisa e oferecer o serviço de saúde à população. De modo que com o apoio da universidade na validação das metodologias e na produção de evidencias cientificas a cerca dessa pratica integrativa, o SUS poderá oferecer a população um serviço de qualidade com segurança e eficácia.

METODOLOGIA

O curso foi desenvolvido no Centro de Práticas Integrativas em Saúde do Distrito Federal (CERPIS), localizado na Região Administrativa de Planaltina/ DF. O Centro tem uma grande participação popular, com demanda diária que se inicia com prática de automassagem, rodas terapêuticas e atendimentos individualizados em medicina tradicional chinesa e shantala, a depender da demanda. Atualmente o CERPIS tem sua própria Academia da Saúde, o que o faz ainda mais atrativo para a comunidade. Semanalmente são oferecidas palestras sobre plantas medicinais, medicina antroposófica, automassagem, massagem em bebes (*shantala*), entre outros temas sobre promoção da saúde. O Centro ainda desenvolve o Projeto Farmácia Viva, com uma área de cultivo, uma laboratório de manipulação e local de dispensação de drogas vegetais.

Dentro desse ambiente propício e tradicional no desenvolvimento das PIS dentro

da Secretaria de Saúde do Distrito Federal, o curso de extensão *Ayurveda no SUS* foi proposto. O curso teve início em outubro de 2015 e terminou em abril de 2016, com 2 encontros mensais. Participaram do curso os usuários do Centro, profissionais de saúde como: médicos, enfermeiros, nutricionistas, odontólogos, farmacêuticos, psicólogos, agentes comunitários de saúde, convidados pela Gerência das Praticas Integrativas em Saúde (GERPIS) da SES/DF, estudantes da UnB, representantes de instituições de amparo social como: Abrigo de Idosos, Pastoral da Saúde, Pastoral da Criança e do Adolescente, assim como o Conselho de Saúde local.

O objetivo do curso foi oferecer uma visão geral do Ayurveda, enfatizando as práticas que fomentassem a promoção da saúde e do bem estar: Fundamentos da Nutrição e Herbologia, Rotina Diária, práticas externas como massagem em gestantes (*Garbhaabhyanga*), adultos (*Abhyanga*) e massagem com sal e ervas (*Garshana*), que pudessem ser desenvolvidas dentro da Atenção Básica, nas UBS, apoiadas pelo suporte institucional já existente de oferecimento das PIS na rede da SES/DF e sem dúvida com o apoio da população.

Todo o material didático foi fruto de pesquisa bibliográfica, experiência pessoal da proponente com médicos ayurvédicos (*Vaidyas*) na Índia, no período de 2014 a 2015, além do material do Curso de Formação de Terapeutas Ayurvédicos da Escola Yoga Brahma Vidyalaya.

Palestra introdutória

Esse momento foi destinado a recepção da comunidade. Houve uma apresentação da ciência do Ayurveda com a presença do Dr. José Ruguê Ribeiro Júnior, que falou sobre a tradicionalidade do Ayurveda desenvolvendo analogias com conceitos tradicionais de nossos antepassados que também foram transmitidos de geração em geração de forma oral dentro das culturas locais. Ressaltou a importância da auto observação e da observação dos ciclos da natureza, das estações do ano como base de nossas escolhas diárias em termos de alimentação, demonstrando que o alimento é o medicamento nosso de cada dia. Esclareceu que as maiores causas de desequilíbrio se encontram nas emoções, em nosso estilo de vida e por fim no ambiente. Refletiu com os presentes sobre a importância da espiritualidade na vida de cada um, como centelha divina, que nos impulsiona a sermos melhores e assim podermos expressar nossos talentos, ajudando a si e aos outros (*dharma*). Que essa expressão só poderá acontecer em um corpo e mente equilibrados. E para finalizar a entoação de mantra em agradecimento a presença de todos e pedindo as bênçãos para a jornada que estava se iniciando.

Nutrição e Herbologia

A palestra sobre Nutrição e Herbologia foi o primeiro contato dos participantes com os fundamentos ayurvédicos da dieta e uso das plantas medicinais e condimentares. Após a definição do termo Ayurveda e a que essa ciência se propõe, foram apresentados a definição dos cinco elementos e sua importância na formação dos biótipos (*doshas*).

No Ayurveda existem cinco forças da natureza que, ao se combinarem formam as três forças vitais primárias do nosso corpo físico, os *Doshas.* Cada um apresenta suas características. Os três *doshas* são:

> - Vata: formado por ar e éter. É a força primária do sistema nervoso. Governa o equilíbrio sensorial e mental, a orientação sensorial e motora, promove adaptabilidade mental e compreensão. Rege todos os movimentos do corpo.
>
> - Pitta: formado fogo e água. É responsável por todas as transformações químicas e metabólicas no corpo. Governa também a digestão mental, a capacidade de percepção da realidade e de entendimento das coisas como elas são.
>
> - Kapha: formado por terra + água. Responsável pela nutrição, estrutura e a massa dos tecidos corporais. Promove o suporte emocional na vida e rege os aspectos emocionais positivos. Serve como recipiente para as outras duas forças.

Uma vez apresentado a composição dos *doshas*, os participantes foram convidados a entenderam que a expressão dos elementos se dá pela presença de seus atributos, de modo que, para cada *dosha* um conjunto de atributos característicos pode ser identificado (Figura 2).

Atributos dos doshas		
Vata (ar e éter)	**Pitta (fogo e água)**	**Kapha (água e terra)**
Seco	Levemente oleoso	Oleoso
Leve	Leve	Denso ou lento
Frio	Quente	Frio
Áspero	Odor desagradável	Pegajoso
Sutil	Penetrante	Suave
Móvel	Móvel	Firme, estável
Agitado	Líquido	Tem forma

Figura 2 – Os doshas e seus atributos

A importância dos atributos facilita a identificação dos biótipos em si mesmo e nos outros. Nesse momento foram apresentadas as características dos *doshas* nos seres humanos baseados nos atributos.

Constituição dos indivíduos de acordo com os *doshas*

- Constituição Vata: essas pessoas são magras podendo ser muito altas ou muito baixas. Não apresentam muita musculatura e não suportam um trabalho muito pesado. Sua pele e seus cabelos são secos e ásperos, tem sempre mãos e pés frios. Suas juntas e veias são expostas e facilmente perceptíveis. São pessoas falantes e possuem uma voz estridente. Suas fezes são duras e secas quase sempre têm gases. Tem memória curta, mas captam as coisas com facilidade. São pessoas criativas. O apetite é muito irregular, assim como o desejo e comportamento sexual, muito variável. O sono é muito leve e interrompido durante a noite. Essas pessoas tem sonhos constantemente, mas não conseguem se lembrar. Na maioria das vezes sonham que estão voando, saltando ou se movendo, na maioria das vezes eles ocorrem na natureza. O ciclo menstrual das mulheres é irregular e o fluxo muito escasso. Quando em equilíbrio são alegres, entusiásticos, resilientes, charmosos, sensíveis, cheios de energia e com muito potencial criativo.

- Constituição Pitta: essas pessoas têm porte mediano e musculatura suavemente definida. O metabolismo corporal é muito rápido, eles frequentemente necessitam alimento e bebida. Sua pele e cabelos são macios e geralmente de cor marrom ou ruivo. Quando em equilíbrio são cheios de energia, extremamente criativos com novas ideias e inteligência aguçada. Sua voz é macia e são muito objetivos no discurso. Nunca estão constipados e as fezes tem odor fétido característico. São líderes natos e comandam muito bem. Tem um amplo desejo sexual e se não são atendidos em suas necessidades se tornam nervosos e frustrados. O sono é normal e seus sonhos são geralmente violentos em tons avermelhados, com fogo, etc. O ciclo menstrual das mulheres é regular e com fluxo abundante.

- Constituição Kapha: essas pessoas são robustas e corpo pesado. Suportando trabalho pesado. Eles não necessitam muita quantidade de alimento ou bebida, pois tem bastante reserva e seu metabolismo é lento. Sua pele e cabelos são macios e oleosos. Os intestinos funcionam bem e as fezes são bem formadas. São pessoas que não transpiram muito. A fala é macia, devagar, com voz agradável e clara. Quando em equilíbrio são calmos, agradáveis, amorosos, inteligentes e são de perdoar por natureza. Tem desejo sexual estável e constante e sem fantasias. Tem sono pesado e se sentem descansados quando acordam pela manhã. Seus sonhos são românticos e os lugares têm água e rios. O ciclo menstrual das mulheres é normal.

Após a apresentação desses conceitos de forma ilustrativa e bastante participativa, os presentes receberam um formulário para avaliação geral de seu biótipo – Anexo 1.

> Um dos aspectos importantes na busca pela saúde, de acordo com o Ayurveda o fogo digestivo – *Agni,* deve sempre ser observado apara que se mantenha estável e potente. De acordo com o Ayurveda somos fruto

daquilo que conseguimos digerir e não daquilo que ingerimos, mesmo a nível sensorial. Isso quer dizer que nem todo alimento é bom para todo mundo e nem todos são capazes de digerir qualquer tipo de emoção. Devemos respeitar as características individuais de cada ser, seu estado de saúde, sua idade e principalmente a qualidade de seu *Agni*.

No Ayurveda, o *Agni* ou fogo digestivo significa a nossa capacidade de digerir os alimentos corretamente, para extrair deles os nutrientes necessários para o corpo. Se o *Agni* está equilibrado, se é capaz de digerir os alimentos de forma eficiente, isso culminará em uma excelente saúde e bem estar. Segundo Pires (2013), o *Agni* é o poder de converter os alimentos, bebidas, pensamentos, sentimentos e sensações em tecidos corporais ou em energia vital.

A redução do Agni é o primeiro fator causal para o aparecimento dos desequilíbrios no corpo e doenças. Muitos motivos podem causar redução do *Agni,* como fatores emocionais, ambientais e anti-nutricionais (substâncias de difícil digestão e que atrapalham a absorção de nutrientes).

Um bom metabolismo, é reflexo de um bom *Agni* e no contexto orgânico geral, representa boa saúde. Portanto, por melhor que o alimento seja, se não houver uma boa transformação, um bom *Agni* para metaboliza-lo não vai ser nutritivo e vai gerar toxinas. Os atributos do *Agni* são: quente, leve, seco, penetrante, bom odor e móvel. Não devemos confundir *Agni* com Pitta, pois ambos tem atributos bastante semelhantes, mas devemos pensar como se o suco digestivo fosse o Pitta e as enzimas isoladas fosse o *Agni.*

Tipos de Agni

1. Sama Agni: é o agni equilibrado. É representado pela fome certa na hora certa. Cerca de duas horas após comer, o individuo deve apresentar leveza, sem arrotar com odor dos alimentos ingeridos. Não ter sintomas digestivos como: peso, náusea, gases, empachamento, abdômen distendido ou queimação.

2. Vishama Agni: é o agni irregular. É uma digestão muito relacionada ao emocional. O indivíduo pula as refeições sem problemas. É um agni típico de Vata.

3. Tikshna Agni: agni muito forte. O indivíduo tem fome demais, sede demais, tem queimação, refluxo. O agni queima tudo mas absorve muito pouco. É um agni típico de Pitta.

4. Manda Agni: é um agni muito baixo mas constante. Geralmente o indivíduo se sente enjoado após a refeição ou quando está com fome. É característico de um metabolismo lento e retentor. É um agni típico de kapha.

Quando o indivíduo apresenta um bom *Agni,* ele acorda com disposição, bem humorado, com brilho na pele e olhos, tem vontade de realizar suas tarefas diárias. O indivíduo quando não está com um *Agni* equilibrado ele acorda com dores pelo corpo, principalmente na região abdominal, mal humorado, indisposto para as tarefas diárias.

Quando o *Agni* é incapaz de digerir os alimentos corretamente se criam resíduos

tóxicos altamente agressivos denominados *Ama* (biotoxinas). Essas biotoxinas acometem os tecidos do corpo e seu acúmulo vai lentamente os deteriorando e causando desequilíbrio nos *doshas,* levando ao aparecimento de doenças, perda de vitalidade e envelhecimento precoce.

A presença de *ama* pode ser percebida pela sensação de cansaço sem uma causa aparente, dores no corpo, corpo mais quente como se estivesse com febre. Os atributos de ama são: pegajoso, mal odor, frio, pesado e denso (Figura 3).

Biotipo	Sensação/Característica em presença de ama
Vata	Mais frio, cansado, desanimado, menos móvel, menos criativo, ansioso demais.
Pitta	Suor e secreções com odor ruim, dor de cabeça.
Kapha	Desânimo, lentidão, vontade de dormir, suor com cheiro ruim, sinusite, bronquite.

Figura 3 - Sensações e características percebidas na constituição física e mental em presença de ama

Um dos locais do corpo em que se percebe a presença de ama com facilidade é a língua (D'ANGELO & CORTES, 2015). Desse modo, os participante foram convidados a observar a língua dos colegas e por meio da exposição das características de ama na língua, começaram a desenvolver o senso critico para essa anamnese.

Em si tratando de avaliação da língua, contextualizamos ainda a percepção dos sabores. Assim como a composição dos humores ou biótipos corporais, os sabores também são constituídos pelos 5 elementos. Na Figura 4 encontramos a relação entre os seis sabores e os cinco elementos.

Sabor	Elementos constituintes
Doce	Terra + água
Salgado	Água + fogo
Ácido	Fogo + terra
Picante	Fogo + ar
Amargo	Ar + éter
Adstringente	Terra + ar

Figura 4 – Constituição dos sabores pelos 5 elementos.

O entendimento de que os sabores tem um efeito direto em nosso corpo físico e em nossas emoções é um dos pilares da saúde no Ayurveda (RANADE, 2007). As emoções seguem uma relação de mão dupla. Ao mesmo tempo em que as emoções podem aumentar os seis sabores em nosso organismo, por exemplo o sabor amargo na boca por excesso de função do fígado, o consumo excessivo de alimentos que correspondem a estes sabores, podem ocasionar emoções afloradas ou reprimidas. Nosso corpo físico tem propensão a certos tipos de alimentos, assim como nossas emoções tem predisposição a se desequilibrarem, dependendo da nossa dieta. O excesso do consumo de alguns alimentos pode desenvolver doenças como consequência.

Dessa forma foi promovida uma dinâmica em que os participantes com os olhos fechados experimentavam extratos de temperos ou plantas que possuíam um sabor mais acentuado, como por exemplo, para o ácido – suco de limão, amargo – suco de jiló, picante – suco de pimenta, doce – mel e água, salgado – água e sal, adstringente – chá de broto de goiaba. A ordem da apresentação dessas bebidas é importante, pois caso o sabor amargo seja o primeiro ele irá mascarar a percepção dos outros sabores, pois se mantem na língua por mais tempo. Após a ingestão do extrato, sem a utilização da visão, o participante escrevia qual a emoção sentia ao ingerir o líquido.

Após essa dinâmica foi apresentado o efeito dos sabores nas emoções e no corpo físico – Figura 5.

Sabor *Rasa*	**Efeito Físico**		**Efeito Mental**	
	Balanceado	Em excesso	Balanceado	Excesso
Doce	Bom para cabelo, pele, órgãos dos sentidos. Promove imunidade	Obesidade, diabetes, dispepsia, indigestão e tumores.	Aumenta o amor. Promove o contentamento Harmoniza a mente.	Em kapha provoca letargia. Em vata provoca ansiedade.
Salgado	Aumenta atividade e salivação. Melhora o sabor.	Calvície, cabelos brancos, perda de força, rugas na pele.	Auxilia no “aterramento” da mente.	Aumenta a avidez, ambição e a avareza. Cobiça. Raiva, impaciência e letargia
Ácido	Estimula o Agni e auxilia a digestao. Purifica o fígado, auxilia na eliminação das fezes.	Irritação, palidez, sede, flacidez, perda de força. Desvitaliza o tecido reprodutivo	Estimula o discernimento mental, o Agni mental	Raiva, vertigem, impaciência. Aumenta a inveja e o ressentimento.
Picante	Aumenta o agni e a fome. Auxilia a digestão	Sede, perda de força fraqueza do tecido reprodutivo, contraturas, tremores, dores lombares	Auxilia em quadros de depressão. Mantem a clareza da mente.	Raiva, impaciência. Aumenta a inimizade e o ódio.

Amargo	Limpa a boca. Auxiliar para anorexia. Elimina vermes, náusea, sede doenças de pele e sensação de queimação	Resseca as gorduras, músculos, fezes e urina. Diminui a perceção dos sabores. Pode causar sede, vomito, perda de força, secura da garganta, e do aparelho reprodutivo. Febre e tremores	Purifica a mente e as emoções.	Aumenta o desgosto, ansiedade, medo, tristeza e aflição. Causa insônia.
Adstringente	Reduz edema e gorduras	Emagrecimento, sede, constipação intestinal, redução da libido, secura.	Mantem a clareza da mente.	Causa insônia Aumenta o medo e o pavor. Ansiedade

Figura 5 – Efeito dos sabores na constituição física e mental

Uma alimentação saudável, nutritiva e balanceada de acordo com o Ayurveda deve conter os seis sabores, o que vai fazer com que a alimentação seja variada e diversificada.

Os sabores, alimentos e as plantas medicinais são classificados no Ayurveda de acordo com várias propriedades que devem ser consideradas no momento do tratamento dos desequilíbrios e não somente a avaliação de sua constituição bioquímica. Os aspetos considerados na classificação das plantas e alimentos são: a) sabor (*Rasa)*, b) Potência (*Virya)*, c) Efeito pós digestivo (*Vipaka*), d) Característica intrínseca do vegetal (*Prabhava*), e) Atributo (*Guna*). Foram apresentados aos participantes alguns exemplos de alimentos/ sabores segundo essa classificação:

Propriedades dos sabores

- **Doce** $\uparrow k, \downarrow V, \downarrow P$

Guna: pesado e úmido

Vipak: doce

Qualidade: pesado, viscoso, frio, gelatinoso, oleoso

Exemplo de alimentos: alguns queijos, cereais, carnes, batatas, mandioca, óleos. São em geral alimentos construtores que formam tecidos.

- **Salgado** $\uparrow k, \downarrow V, \uparrow P$

Guna: pesado e oleoso

Vipak: doce

Qualidade: pesado, secante, quente, energético, oleoso

Exemplo de alimentos: sais e algas marinhas.

- **Picante** $\downarrow k, \uparrow V, \uparrow P$

Guna: leve, seco e quente

Vipak: picante

Qualidade: seca, aquece, energiza, irrita as mucosas, desentope o nariz, drenante. Aumenta o metabolismo, abre o apetite, reduz a gordura, reduz o leite materno e o sêmen.

Exemplo de alimentos: gengibre, cravo, canela, pimentas, óleos essenciais, erva doce (doce e picante).

- **Amargo** $\downarrow k, \uparrow V, \downarrow P$

Guna: leve, seco e frio

Vipak: picante

Qualidade: é um purificador e restaurador. Encobre os outros sabores. Seca o pus, a gordura e o muco. Cura úlceras.

Exemplo de alimentos: plantas e ervas verde escuras (rúcula, alcachofra, boldo, dente de leão, etc)

- **Ácido** $\uparrow k, \downarrow V, \uparrow P$

Guna: pesado, quente e oleoso

Vipak: ácido

Qualidade: mantem a boca limpa e abre o apetite. Produz salivação, aumenta o gosto pela comida.

Exemplo de alimentos: frutas cítricas, iogurte, alguns queijos.

- **Adstringente** $\downarrow k, \uparrow V, \downarrow P$

Guna: seco, frio e leve

Vipak: picante

Qualidade: reduz muco, pus e inflamação

Exemplo de alimentos: banana verde, romã, vinhos tintos, casca de uva, louro, cominho, assa-fétida.

Em si apresentando todos esses tópicos, foram dadas as orientações gerais para uma alimentação saudável.

Orientações gerais para uma alimentação saudável

1) Comer somente quando tiver fome

2) Não ficar em jejum por longos períodos

3) Não consumir gelado junto com as refeições

4) Os pães devem ser consumidos torrados para neutralizar o fermento.

5) Substituir o sal por sal marinho, sal de rocha ou sal grosso.

6) Substituir o açúcar branco por demerrara, mascavo, mel, agave, melado ou estévia.

7) Incluir as especiarias na preparação dos alimentos.

8) Evitar alimentar-se em ambientes agitados.

9) Após as refeições não ingerir doces. Tomar chás ou mastigar sementes de erva doce ou cardamomo.

10) Após o almoço recostar (sem dormir) por 15 minutos.

11) Após o jantar manter um intervalo mínimo de 2h para dormir. Se precisar fazer uma caminhada leve (100 passos).

Como tarefa prática desse módulo, os participantes do curso puderam conhecer melhor os temperos e fazer massalas (mistura de temperos) para levar pra casa e utilizarem na comida.

MASSALA PARA KAPHA

As características dos temperos bons para kapha são os que possuem propriedades picantes e quentes, pois estas, aumentam o metabolismo e reduzem o acúmulo de gordura e água nos tecidos.

GARAM MASSALA KAPHA

Ingredientes

- **4 colheres de sopa de grãos de coentro**
- **2 colheres de sopa de cominho inteiro**
- **2 colheres de sopa de pimenta-do-reino em grãos**
- **2 colheres de chá de sementes de cardamomo**
- **1 colher de chá de cravo-da-índia**
- **2 pedaços de canela**

Modo de Preparo

Numa panela pequena, toste, em fogo alto, seguindo a sequência acima. Depois moa. Conserve em recipiente de vidro bem fechado.

MASSALA PARA VATA

Temperos interessantes para Vata são os que apresentam propriedades mornas/quentes e carminativas (redução dos gases intestinais), levemente picantes e sedativos.

PANCH MASSALA - VATA

Ingredientes

- **2 colheres de sopa de cominho inteiros**
- **2 colheres de sopa de cominho negro inteiro**
- **2 colheres de sopa de grãos de mostarda preta**
- **2 colheres de sopa de sementes de anis ou erva doce**
- **1 colher de sopa de sementes inteiras de feno grego**

Modo de Preparo

Misture todos os ingredientes num recipiente com tampa e conserve em local

MASSALA PARA PITTA

Temperos para Pitta tem que ser frescos frios e mais suaves, aromáticos e com propriedades depurativas.

GARAM MASSALA

Ingredientes

- **2 colheres de chá de sementes de cardamomo**
- **2 pedaços de canela**
- **1 colher de chá de cravo-da-índia**
- **½ noz moscada ralada**

Modo de Preparo

Toste, um após o outro, o cardamomo, a canela e o cravo-da-índia. Moa e junte a noz moscada ralada. Guarde bem em recipiente bem fechado.

Rotina diária

Os meios e métodos para uma vida saudável são chamados de regimes diários, ou então rotina diária (*Dinacharya*). Para conseguirmos alcançar a saúde ampla e perfeita é preciso que preservemos tanto a saúde física quanto a mental, o Ayurveda coloca ênfase no modo adequado de vida durante o dia, à noite e nas estações do ano, prescrevendo tratamentos específicos, bons hábitos de vida, comportamentos apropriados, que começam desde a hora de acordar e seguem até a hora de dormir. A rotina diária é influenciada pelas estações do ano, devendo se adequar a ela para as melhores escolhas alimentares e hábitos de auto cuidado.

Durante esse modulo os participantes aprenderam a entender os horários mais apropriados as tarefas diárias, aprenderam sobre a importância do consumo dos alimentos durante as estações e o que fazer enquanto auto cuidado diário.

Os ciclos dos *doshas*

Existe um principio no Ayurveda que orienta as escolhas em função dos atributos: *"Semelhante aumenta semelhante e oposto reduz oposto*", isso quer dizer que se um individuo encontra-se com agravamento do *dosha* Pitta, que tem enquanto elemento principal o fogo, ele deve evitar alimentos apimentados, comidas muito quentes, se expor ao sol de 10 as 16h e não ter conversas muito acaloradas. Esses fatores poderão desequilibrá-lo.

Com a apresentação desse princípio básico e o entendimento dos atributos da matéria, as escolhas diárias se tornam mais apropriadas e portanto mais saudáveis.

Uma vez apresentado o ciclo diário dos doshas (Figura 6), os participantes foram provocados e pensar nas ações mais apropriadas å sua rotina diaria.

Figura 6 – Ciclo diário dos *doshas.* Relógio do Ayurveda.

Fonte: https://www.ojas.com.br/ayurveda

RECOMENDAÇÕES SAUDAVEIS ATÉ A HORA DE DORMIR

Nesse momento foram apresentados uma série de hábitos para seguirmos no dia-a-dia, para uma vida mais saudável:

- Acordar com o nascer do sol.
- Tomar 1 copo de água morna com mel (kapha) ou sal e gotas de limão.
- Eliminar fezes e urina.
- Limpar os dentes e a língua.
- Tomar banho com bucha, cantando.
- Pingar 2 gotas de óleo de gergelim ou ghee (Pitta) nas narinas (p/ quem tem dor de cabeça freqüente).
- Meditar
- Praticar atividade física leve
- Tomar café da manhã de acordo com o dosha.
- Vestir roupa limpa e confortável.

- Atividades de trabalho ou estudo.
- Almoço até as 13:00 horas
- Ficar em silêncio por alguns minutos após o almoço.
- Retornar às atividades.
- Final da tarde: auto-massagem, banho e meditação (1 a 2x na semana).
- Jantar leve, com alimentos de fácil digestão (caminhar 100 passos após a refeição).
- Ouvir música suave antes de dormir.
- Dormir até as 22:00 horas, sem estímulos auditivos e visuais.

Os módulos seguintes tratam das terapias corpo mente. Iniciamos com a apresentação das massagens aos participantes. Essa parte foi desenvolvida na Escola de Saúde de Planaltina.

Segundo o Ayurveda, a massagem é tão importante para a saúde e a beleza quanto uma dieta equilibrada e hábitos de vida saudáveis. E deve ser um ritual diário, pois fortalece o sistema imunológico e promove o bem estar (DE LUCA E BARROS, 2014). Na filosofia ióguica, o toque é o poder sensorial que corresponde ao elemento do ar cósmico o qual por sua vez está relacionado ao *prana* ou força cósmica da vida.

A *Abhyangha* ou massagem com óleos utiliza-se de várias formas de pressão e movimentos com as mãos ou outras partes do corpo como pés e cotovelos. As técnicas ayurvédicas são aplicadas com óleos simples ou óleos medicados à base de ervas – obedecendo ao princípio que não devemos aplicar nada em nossa pele que não possamos comer. Não se trata apenas de massagem mas também de um tipo de terapia com os óleos. A massagem estimula os marmas, pontos semelhantes aos de acupuntura, por onde corre o *prana* ou a força da vida. O toque transporta o *prana*, que é a principal força de cura da vida. Podemos dizer que o *prana* carrega a energia do amor e da consciência, portanto, a manipulação adequada desses pontos, se pode controlar tanto processos fisiológicos quanto os psicológicos, curando mente, coração e corpo (LELE et al., 2009). Em pontos marmas podemos acumular toxinas, estresse e emoções negativas, as quais ficam alojadas e são retidas por anos, podendo se manifestar em forma de dor, bloqueio ou inchaço nessas áreas. Provocar o alívio da dor, o desbloqueio de canais ou de inchaço nessas regiões são importante forma de ajuda terapêutica e um dos primeiros estágios de muitos tratamentos ayurvédicos. A terapia de massagem ayurvédica se concentra nas regiões de marmas que precisam ser estimuladas ou de alguma forma aliviadas para que se ajustem os fluxos de energia.

Massagem para adultos (*Abhyanga*)

A massagem *Abhyanga* (banho de óleo) contempla movimentos ou manobras aplicadas no corpo usando óleos e pós de ervas medicinais. É uma arte específica de toque no corpo (superficial), com manipulação sistêmica dos músculos, pele, tendões e articulações, para dar conforto, relaxamento e promover a saúde mental e física.

A principal ação desta massagem é a vasodilatação. O óleo medicado penetra através da pele. As toxinas (*malas*) alojadas em várias partes do corpo, mobilizadas pelo toque de ativação dos marmas, circulam pelos canais (*srotas*) e são levadas até a sede do dosha original para serem eliminadas através de técnicas de desintoxicação (*Panchakarma*). A sede de *Pitta* é o intestino delgado, a sede de *Vata* é o intestino grosso e a sede de *Kapha* é o estomago.

O *Abhyanga* pode ser realizado a quatro mãos (dois terapeutas) ou as duas mãos (um terapeuta), utilizando sempre óleo morno, realçado com essências de ervas ou flores apropriadas ao *dosha*.

Após essa breve introdução foram apresentadas as condições básicas para a execução da massagem.

Condições Básicas

1. Definição da constituição (*Prakutti*) - *dosha* original.

2. Escolha do óleo de acordo com o desequilíbrio (*Vikrutti*). Pitta: óleo de coco, Vata e Kapha: óleo de gergelim

Principais sentidos das manobras

Massagem no sentido *pratiloma* (direção contraria dos pêlos) como terapia de redução. Tem por finalidade a eliminação de excessos e a purificação do organismo. Indicada para tratar desequilíbrios kapha.

Massagem no sentido *anuloma* (direção dos pêlos) como terapia de fortalecimento. Tem por finalidade o rejuvenescimento ou conservação da força vital. Indicado para tratar desequilíbrios Vata e Pitta.

De maneira geral as manobras sempre são no sentido *pratiloma*.

Benefícios da Abhyanga

- Afasta a velhice - promove nutrição dos 7 tecidos (*dhatus*): plasma (rasa), sangue (rakta), muscular (mamsa), adiposo (media), ósseo (asthi), nervoso (majja), reprodutor (shukra).

- Afasta o cansaço - alivia tensão mental e física
- Afasta o excesso de ar - promove equilíbrio do *dosha Vata*.
- Melhora a visão - equilibra o calor nos tecidos e músculos dos olhos
- Fortalece o corpo - aumento imunidade, vigor, vitalidade e virilidade
- Aumenta a longevidade - cria um equilíbrio eletroquímico no corpo
- Induz o sono e os sonhos - acalma a mente dispersa e perturbada
- Fortalece a pele - a ação dos óleos medicados, amaciam e dão brilho a pele
- Resistência à desarmonia e doença - estimula a produção de anticorpos
- Suavizam males causados pelo excesso de ar e muco
- Melhora a coloração e textura da pele - óleos medicados promovem a saúde da pele.

Indicações Terapêuticas da Abhyanga

- Fraqueza geral
- Problemas articulares (Osteo-atrites, artrite reumatóide, espondilite, problemas da coluna vertebral e gota.
- Doenças do músculo: miosites, miopatias, etc.
- Doenças do sistema nervoso: nevraugia, ciatica, poliomielite, hemiplegia, paraplegia e paralisia cerebral.
- Vício de drogas (preventivo terapêutico e na síndrome da abstinência.
- Problemas femininos: dismenorreia, oligo-menorreia, menorragia, leucorreia e síndrome da menopausa.
- Problemas circulatórios: Após infarto do miocárdio, problemas funcionais do coração, problemas circulatórios (mão e pés frios, varizes).
- Doenças relacionadas ao esporte: Cotovelo de tenista, lombalgia, ombro congelado, dores nos ombros e nas costas, entorses e dores.
- Problemas psicológicos: Esquizofrenia, depressão, pensamento negativo, preocupação constante, baixa memória e insônia.
- Problemas metabólicos: obesidade, perda de peso e do vigor, para aumentar o fogo digestivo e *Agni* dos tecidos.

Contra indicações da Abhyanga

- Pessoas com febre aguda
- Predominância das doenças Kapha (tumores, sinusite, rinite, etc)
- Diarreia, desinteria, vômitos, intoxicação alimentar e indigestão muito forte
- Condições tóxicas ou aumento do abdômen (distensão abdominal)
- Fluxo intenso de sangue nos primeiros dias de menstruação.
- Pessoas que não toleram os procedimentos desintoxicação (*Panchakarma*).

Os participantes foram organizados em trios, sendo um o paciente e os outros dois os terapeutas. Após a leitura detalhada dos movimentos a serem realizados, iniciou-se a execução da massagem à quatro mãos.

Ao final da massagem o paciente era deixado em repouso por cerca de 5 minutos com uma venda nos olhos, para que o corpo absorva a massagem.

Massagem para gestantes (*Garbhaabhyanga*)

A massagem para gestantes é uma massagem relaxante e que produz uma leve drenagem. Evita a constipação, o enjoo matinal, melhora o bico do seio ressecado, a sensação de acidez, o aparecimento de estrias, diminui o edema nos tornozelos, melhora a insônia e o stress.

Aumenta a produção de leite, melhora o Agni e restaura os tecidos. Fortalece os músculos do pescoço, costas e abdômen.

Para esse módulo foram selecionadas mulheres gravidas na comunidade que não tivessem nenhum impedimento de saúde (pressão alta, alergias, dificuldade em se manter deitada, etc).

Recomenda-se iniciar a massagem com a mulher sentada em uma cadeira, de costas para o terapeuta e com as mãos apoiadas no encosto da cadeira, sentada de maneira invertida na cadeira.

- Coloca-se uma pequena quantidade de óleo no, no topo da cabeça (Chackra Sahasrara) e bate-se de leve com a palma da mão, para sinalizar ao corpo a intenção e se colocar em contato com a paciente.
- Esfregue o óleo nas palmas das mãos da gestante com o óleo, e depois as plantas dos pés. Feito isso massageia-se as costas da gestante, começando pela lombar e seguindo até os ombros, os movimentos são feito do centro da coluna em direção as laterais.
- Após este primeiro contato com o corpo da gestante a massagem é realizada deitada numa maca. A posição irá variar dependendo do tempo de gestação. Se

ela estiver com menos de 4 meses de gestação, ela pode ficar de barriga pra baixo, em decúbito ventral. A partir dos 5 meses, recomenda-se que a paciente fique deitada de lado apoiada com um travesseiro na cabeça e entre as pernas.

- A massagem é feita inicialmente nos pés, sendo que se deve massagear a planta dos pés toda com cuidado, massagear os dedos e entre eles, o tendão e depois a parte de cima dos pés e tornozelos, em movimentos circulares.
- Logo após a massagem é feita nas pernas, sendo que, em pessoas mais magras a massagem é feita no sentido *anuloma* (no sentido dos pelos ou o centro para as extremidades) e em gestantes com mais peso, a massagem é feita no sentido *pratiloma* (das extremidades para o centro). A massagem é deslizando as mãos, descendo pelo centro e subindo pelas laterais. O processo deve ocorrer até que o óleo seja bem absorvido pela pele.
- Em seguida a massagem é feita nas mãos, e depois nos braços, sendo que deve ir até os ombros.
- A massagem nos ombros deve ser demorada e com objetivo de relaxar a musculatura. Os movimentos começam na inserção do braço e vão ate a nuca, de forma firme mas com pressão adequada. Movimentos suaves de rotação devem ser realizados para frente e para trás.
- Logo após repete-se o mesmo processo do outro lado.
- Então se massageia a barriga da gestante com ela deitada de lado, somente para hidratar a barriga com movimentos leves e sem pressão. O terapeuta deverá ficar contralateral para poder massagear melhor a barriga, a manobra deve ser demora, somente oleação.
- Em seguida, caso a gestante consiga ficar de barriga pra cima, seus seios também são massageados, da raiz das mamas para fora, tendo o cuidado de não encostar nos mamilos.
- Por último a massagem e feita no rosto da gestante em decúbito dorsal, de barriga pra cima. As pernas podem ficar dobradas. Os movimentos no rosto devem ser executados de forma suave, por ser uma área muito sensível, do centro para fora, começando pela testa, nariz em direção as têmporas e laterais.
- Por fim recomenda-se deixar a gestante relaxar por uns 5 minutos, para que o corpo absorva a massagem.

Massagem com sal e ervas (*Garshana*)

O *garshana* tem o objetivo de afastar o cansaço, fortalecer o corpo, aumentar a longevidade, estimular o metabolismo do tecido adiposo e a circulação.

Indicações

- Estimula a circulação e o metabolismo do tecido adiposo (meda)
- Promove um peeling na pela
- Limpeza do corpo energético e dos canais sutis (Nadis)

Contraindicações

- Estados agravados de Pitta
- Corpo com toxinas (ama)

Material necessário

- Luvas
- Sal grosso
- Ervas frescas: alecrim, arruda, hortelã, manjericão
- Óleo para o dosha
- Canfora
- Plástico
- Lençol
- Cobertor

A massagem foi realizada com o paciente em decúbito ventral, depois lateral esquerdo, decúbito dorsal, lateral direito e finaliza-se em decúbito dorsal. Os movimentos são circulares e não muito fortes para não esfoliar demais o paciente.

Ao final da massagem o paciente foi coberto com o plástico e aquecido com o cobertor. O objetivo é produzir sudação. Após um período de 20 minutos o paciente pôde tomar banho.

DISCUSSÃO E RESULTADOS

O projeto foi avaliado pelos participantes como necessidade institucional para finalização das atividades. Todos os módulos foram avaliados com excelência na execução, apresentação e assimilação dos conteúdos. A avaliação pela instituição parceira (CERPIS) trouxe a percepção da possiblidade da implantação de tais praticas de forma segura e eficaz para o atendimento da população.

Relatos como “minha avo fazia assim na minha casa” ou “quando eu era criança ouvia sempre essa frase” trouxeram uma proximidade maior dessa prática ao cotidiano dos

indivíduos e uma sensação indissociável de pertencimento e aceitação da mesma.

Atualmente na Índia, no Brasil e em outras nações encontramos ações governamentais que estimulam a padronização das praticas ayurvédicas para o fortalecimento do Ayurveda ao redor do mundo (SILVA et al., 2020; GILCA & DRAGOS, 2017; INDIA, 2017; INDIA, 2013). A Secretaria de Saúde do Distrito Federal após a apreciação desse projeto passou a oferecer o Ayurveda como forma de orientação alimentar e de estilo de vida, em algumas UBS (BRASIL, 2020).

Após o desenvolvimento desse projeto, a Faculdade de Ceilândia passou a oferecer de forma regular o curso de extensão "Introdução ao Ayurveda" para a comunidade externa e interna, sempre com turmas cheias e amplo interesse por parte dos estudantes.

É fundamental ressaltarmos o papel importante das escolas de formação no pais e fora na formação de profissionais qualificados ao desenvolvimento do Ayurveda no Brasil, não como uma modalidade terapêutica de acesso restrito a determinados classes profissionais, mas um Ayurveda que se difunda de forma transversal em toda as diversas profissões da saúde e ate em outras áreas, como botânica, arquitetura, astronomia e astrologia, devido a sua imensa diversidade de áreas integradas que o constituem para o desenvolvimento do ser humano.

Como descrito nos textos clássicos, o Ayurveda é um sistema de vida que tem sua base local, na integração do homem com seu bioma, de forma que é de suma importância que passemos a dar valor as nossas plantas medicinais e alimentos locais, no sentido de buscarmos equivalência e assim evidencias cientificas para adequação dos mesmos as praticas tradicionais ayurvedicas.

REFERÊNCIAS

KAK, S. C. (1997). On the science of consciousness in ancient India. *Indian Journal of History of Science*, *32*, 105-120.

LANDEIRA-FERNANDEZ, J. & CASTRO, F. S. (2010). Alma, Mente e Cérebro na Pré-história e nas Primeiras Civilizações Humanas. Psicologia: Reflexão e Crítica, 23 (1), 37-48.

RANADE, S.; RANADE, SUNANDA (2014). Fisiologia Ayurvédica. Fundação Sri Vájera. Anmol Prakashana. Pune. India. 167p. il.

CHARAKA SAMHRITA (1972). Charaka Sanhrita de Agnivesa. Vol. I. Editora Chakpori. 705p.

TIWARI, M. (2013). Ayurveda – Secrets of Healing. The complete Ayurvedic guide to healing, through Pancha Karma seasonal therapies, diet, herbal remedies and memory.3a. Reprint: Delhi. Motilal Banarsidass Publishers PVT. LTDA. India. 546p. il.

LAD, VASANT (2012). A ciência da auto cura: um guia pratico. 3ª reimp. São Paulo. Ground Editora.

OPAS/OMS (2016). OPAS/OMS apoia governos no objetivo de fortalecer e promover a saúde mental da população. Disponivel em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5263:opas-oms-apoia-governos-no-objetivo-de-fortalecer-e-promover-a-saude-mental-da-populacao&Itemid=839. Acessado em: 13/01/21.

BRASIL (2020). Praticas Integrativas em Saúde PIS. Gerencia de Praticas Integrativas em Saúde do DF. Disponível em: http://www.saude.df.gov.br/gerpis/. Acessado em: 14/01/2021.

PIRES, LAURA (2013). O sabor da harmonia. Receitas ayurvédicas para o bem estar. Rio de Janeiro: Rocco. 237p.

D'ANGELO, E.; CORTES, J.R. (2015). Ayurveda: a ciência da longa vida. 2ª. Ediçao. São Paulo: Madras. 755p. il.

RANADE, SUNANDA (2007). Ayurvedic Nutrition & Cooking. New Delhi: Rama Graphics & Designs. 246p. il.

DE LUCA, MARCIA; BARROS, LÚCIA. (2007). Ayurveda – Cultura do bem viver. São Paulo . Editora de Cultura. 328 p.

LELE, A.; FRAWLEY, D.; RANADE, S. (2009). Ayurveda e a terapia marma: pontos de energia no tratamento por meio do ioga. 2ª. Edição. São Paulo. 281 p.

INDIA (2017). Ministério AYUSH. Diretriz de Tratamento Padrão em Ayurveda. New Delhi. Website: www.ayush.gov.in

INDIA (2017). Ministério AYUSH. Essential Ayurved Medicine. New Delhi. Website: www.indianmedicine.nic.in

GILCA, M.; DRAGOS, D. (2017). Extraoral Taste Receptor Discovery: New Light on Ayurvedic Pharmacology. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. https://doi.org/10.1155/2017/5435831

Silva, N. C. B. et al.; organizadores Ricardo Ghelman ... [et al.]. – Ayurveda e Covid. Consolidado de guias e protocolos produzidos pelo Ministério do AYUSH. Rio de Janeiro : CABSIN, 2020.

ANEXO 1 – DESCOBRINDO O SEU BIÓTIPO

	Tipo A	Tipo B	Tipo C
1. Sua Altura	Muito alto ou muito baixo. ☐	Estatura média ☐	Baixo ☐
2. Sua estrutura	Magro, ossudo, com bons músculos. ☐	Moderado, desenvolvido. ☐	Grande, bem formado. ☐
3. Seu peso	Baixo, difícil de manter. ☐	Moderado. ☐	Pesado, difícil de perder peso. ☐
4. Sua pele	Seca, áspera, opaca. ☐	Brilhante, rosada, quente, oleosa. ☐	Fria, úmida, pálida ou branca. ☐
5. Seus cabelos	Preto, seco, finos. ☐	Oleoso, fino, ruivo ou louro. ☐	Ondulado, grosso, oleoso. ☐
6. Seus olhos	Pequenos, secos e nervosos. ☐	Agudos e penetrantes. ☐	Grandes, amendoados. ☐
7. Seu humor	Nervoso, inseguro, tímid ☐	Determinado, motivado. ☐	Conservador. ☐
8. Seu apetite	Variável, muito pouco. ☐	Elevada, excessiva. ☐	Moderado, constante. ☐
9. Libido	Varíavel, fantasia muito ☐	Paixão exessiva. ☐	Calma, mas forte, Leal. ☐
10. Suas finanças	Gasta com facilidade. ☐	Gasta com precaução. ☐	Econômico. ☐
11. Suas emoções negativas	Medo. ☐	Raiva ☐	Apego ☐
12. Tendências para doenças	Dores. ☐	Febre, inflamações. ☐	Congestionamento, edemas. ☐

CAPÍTULO 12

VARIABILIDADE NA COMPOSIÇÃO QUÍMICA E RENDIMENTO DE ÓLEOS ESSENCIAIS DE QUATRO ACESSOS DE *Schinus molle* L

Data de aceite: 01/03/2021

Debora Baptista Pereira
Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Campus Seropédica, 23897-000, Seropédica-RJ, Brazil

Neide Mara de Menezes Epifanio
Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Campus Seropédica, 23897-000, Seropédica-RJ, Brazil

Marco André Alves dos Santos
Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Instituto de Química, Departamento de Bioquímica, Campus Seropédica, 23897-000
Seropédica-RJ, Brazil

Douglas Siqueira de Almeida Chaves
Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Campus Seropédica, 23897-000, Seropédica-RJ, Brazil

RESUMO: O objetivo do estudo foi analisar o perfil químico e rendimento do óleo essencial de *Schinus molle L*, em quatro acessos diferentes durante as quatro estações do ano. Depois de realizadas as extrações por hidrodestilação e a análise química dos óleos essenciais por CG-FID e CG-EM, verificou-se que as substâncias químicas majoritárias nos óleos essenciais foram biciclogermacreno e sabineno durante o verão (34,34 e 26, 54%), outono (23,63 e 45,4%) e a primavera (21,06 e 45,39%), enquanto mirceno e sabineno foram as principais substâncias químicas encontradas nos óleos essenciais obtidos durante o inverno (21,97 e 27,32%) respectivamente. A composição da planta demonstrou ser uma resposta às mudanças nas condições de seu ambiente circundante, sendo observado grande influência da sazonalidade

PALAVRAS - CHAVE: Sazonalidade; *Schinus molle* L.; Anacardiaceae

ABSTRACT: The objective of the study was to analyze the chemical profile and yield of the essential oil of *Schinus molle* L, in four different accessions during the four seasons. After extractions by hydrodistillation and chemical analysis of essential oils by CG-FID and CG-EM, it was found that the major chemical substances in essential oils were bicyclogermacrene and sabinene during the summer (34.34 and 26, 54%), autumn (23.63 and 45.4%) and spring (21.06 and 45.39%), while mycrene and sabinene were the main chemicals found in essential oils obtained during the winter (21.97 and 27 , 32%) respectively. The composition of the plant proved to be a response to changes in the conditions of its surrounding environment, with great influence of seasonality being observed.

KEYWORDS: Seasonality; Schinus molle L .; Anacardi.

INTRODUÇÃO

A espécie *Schinus molle* L. pertencente à família Anacardiaceae, é conhecida popularmente por aroeira branca ou aroeira brava. Estudos farmacológicos realizados com extratos têm revelado diversas propriedades biológicas desta espécie. São destacados os efeitos antitumoral, antifúngico, anti-inflamatório e analgésico desta espécie, além de, outras propriedades sugeridas pelo uso tradicional [1].

A composição química do óleo essencial de aroeira é complexa, variando em quantidade de substâncias e no percentual em que elas aparecem, sendo constituído principalmente por hidrocarbonetos de monoterpenos e sesquiterpenos, e em menor quantidade nas formas oxigenadas. Estudos fitoquímicos com *Schinus molle* tem reportado o isolamento de algumas classes de constituintes entre eles, taninos, alcaloides, terpenos, além de resinas e óleos essenciais [2-4].

Diferentes trabalhos têm apontado uma diversidade grande de quimiótipos de aroeira que apresentam em seu óleo essencial as substâncias α-pineno, β-pineno, α- felandreno, β-felandreno, myrceno limoneno, terpineol, mirtenal, β-cariofileno, biciclogermacreno, espatulenol e cubenol como majoritários [4-7].

Variações temporais e espaciais no conteúdo total, bem como as proporções relativas de metabólitos secundários em plantas ocorrem em diferentes níveis (sazonais e diárias; intraplanta, inter- e intraespecífica) e, apesar da existência de um controle genético, a expressão pode sofrer modificações resultantes da interação de processos bioquímicos, fisiológicos, ecológicos e evolutivos. De fato, os metabólitos secundários representam uma interface química entre as plantas e o ambiente circundante, portanto, sua síntese é frequentemente afetada por condições ambientais [8,9].

A qualidade e a quantidade de constituintes ativos extraído das plantas não é constante durante o ano para praticamente todos os metabólitos secundários, como óleos essenciais, ácidos fenólicos, flavonoides e alcaloides. Os estudos sobre influência de diversos fatores na produção de metabólitos secundários geralmente têm se limitado a um grupo restrito de espécies, muitas das quais são comercialmente importantes e podem ter sofrido fortes pressões seletivas antrópicas visando certas características desejadas. Além disso, alguns dos fatores discutidos apresentam correlações entre si e não atuam isoladamente, podendo influir em conjunto no metabolismo secundário, como por ex.: desenvolvimento e sazonalidade; índice pluviométrico e sazonalidade; temperatura e altitude, entre outros [9].

O interesse do estudo se baseia em avaliar a influência da sazonalidade no teor e na composição do óleo essencial de *Schinus molle*.

EXPERIMENTAL

Geral

As folhas de *Schinus molle* foram coletadas no município de Volta Redonda, Rio de Janeiro – Brasil, em quatro locais diferentes durante as quatro estações do ano:

Acesso 1 (22°31'36'S; 44°04'31''W)	Acesso 2 (22°31'42'S; 44°04'32''W)	Acesso 3 (22°31'22'S; 44°07'30''W)	Acesso 4 (22°31'14'S; 44°07'07''W)
Verão (16 de janeiro, 2017)	Outono (14 de abril, 2017)	Inverno (25 de julho, 2017)	Primavera (15 de outubro, 2017)

Um comprovante de espécime foi depositado no herbário do Instituto de Botânica (UFRRJ, Brasil), e identificado pelo Dr. Pedro Germano Filho com o código RBR 35791. Após as colheitas, as folhas foram separadas das hastes e secas em estufa com circulação forçada de ar a 40° Celsius durante 72 horas, quando atingiram peso constante. O óleo essencial foi obtido a partir de uma amostra composta de folhas coletadas respeitando-se a identificação acesso e estação do ano. A secagem das folhas e as extrações dos óleos essenciais foram realizadas no Laboratório de Plantas Aromáticas e Medicinais (Departamento de Fitotecnia/UFRRJ) e a análise química na Central Analítica Multiusuário (Instituto de Química/UFRRJ).

Extração e rendimento (% m/m)

Os óleos essenciais foram extraídos das folhas secas, em triplicata, por hidrodestilação em um aparelho de Clevenger durante três horas. O destilado recuperado foi particionado com CH_2Cl_2 (2 × 5 mL), seco com Na_2SO_4 anidro e o CH_2Cl_2 eliminado com N_2 gasoso até peso constante. Os óleos essenciais obtidos foram depositados em frascos âmbar, identificados por acesso/replicata/estação do ano e armazenados no freezer a -10° Celsius. O rendimento de óleo essencial foi calculado através da equação: Rendimento (%) = MOE H100/MFS, onde MOE é a massa (g) de óleo essencial e MFS é a massa (g) das folhas secas.

Caracterização química do óleo essencial

A análise CG foi realizada em um aparelho Hewlett-Packard 5890 II (Palo Alto, EUA) equipado com detecção de ionização de chama (DIC) e um injetor split / splitless, em uma razão de divisão 1:20 para separar e detectar os constituintes do óleo essencial. As substâncias foram separadas na coluna capilar de silica fundida VF-5ms (30 m x 0,25 mm d.i., espessura do filme 0,25 m, Agilent J & W). As temperaturas do forno, injetor e

detector foram programadas conforme relatado pela literature [6]. O gás transportador utilizado foi He (1 mL / min). O volume injetado foi de 1 μl numa razão de divisão de 1:20. A percentagem de compostos de óleo essencial foi calculada a partir da área relativa de cada pico analisado pelo DIC. Óleos essenciais também foram analisados em um CG/EM QP-2010 Plus (Shimadzu, JPN). O fluxo de gás portador, coluna capilar e condições de temperatura para análise GC / MS foram os mesmos descritos para CG/DIC e relatados por Adams, 2007 [10]. As condições operacionais do espectrômetro de massa foram tensão de ionização a 70 eV e faixa de massa 40-400 m / z e 0,5 scan / s. Os índices de retenção de compostos foram calculados com base na co-injeção de amostras com uma mistura de hidrocarbonetos C8-C20 conforme relatado por Van den Dool e Kratz, 1963 [11]. Constituintes foram identificados por comparação de seus espectros de massa com a biblioteca NIST (2008) e com aqueles relatados por Adams, 2007 [10].

Análise estatística

O erro padrão entorno da média e os gráficos foram calculados e construídos com o auxílio do programa GraphPad Prism, versão 6.01 (Graph Pad Software® Inc., San Diego, USA). A análise de componentes principais e de agrupamento hierárquico foram realizadas com o auxílio do programa PAST, versão 3.13 [12]. Os dados utilizados para as análises multivariadas foram as variáveis dependentes (substâncias dos óleos essenciais e classe de substâncias, a saber: hidrocarbonetos de monoterpenos, monoterpenos oxigenados, hidrocarbonetos de sesquiterpenos e sesquiterpenos oxigenados) e as variáveis independentes (amostras de óleos essenciais com base nos tratamentos, a saber: acessos e estações do ano).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análise do rendimento (%)

O óleo essencial obtido das folhas secas apresentou cor amarelado pálidos e aroma semelhante a pimenta rosa, independentemente do acesso ou da estação do ano em que foram coletadas as folhas. Os rendimentos de óleos essenciais relativos aos acessos e as estações de ano podem ser observados na **Tabela 1**. O acesso 2 foi o que apresentou maior rendimento de óleo essencial (3,26%) no outono e na primavera e o acesso 1 apresentou menor rendimento de óleo essencial (1,30%) no verão e na primavera.

Acessos	Estação do ano			
	verão	outono	inverno	primavera
	---------- (%)----------			
1	1,30	2,59	2,71	1,30
2	1,47	3,26	3,05	3,26
3	1,76	1,59	2,38	2,18
4	1,61	2,54	1,42	3,02

Tabela 1: Rendimento de óleo essencial das folhas secas dos quatro acessos de *S. molle* coletadas nas quatro estações do ano, no município de Volta Redonda, RJ.

Em média, os acessos no verão apresentaram um teor de óleo essencial inferior (1,53%) se comparado às demais estações do ano. Em média, os acessos não apresentaram diferença no teor de óleo essencial ao longo das estações do ano.

Análise do perfil químico do óleo essencial

Foram apresentadas nas **Tabelas 2** e **3** as concentrações mínimas e máximas de 32 substâncias identificadas no óleo essencial de *S. molle* com base nas estações do ano e nos acessos. Verificou-se que os monoterpenos α-pineno, sabineno, β-pineno, mirceno e o sesquiterpeno biciclogermacreno se apresentaram como as substâncias majoritárias nos óleos essenciais analisados.

Substâncias	IA_c	IA_t	Estações do ano							
			verão		outono		inverno		primavera	
			---------- % ----------							
			min	max	min	max	min	max	min	max
α-pineno	934	932	0,6	15,1	1,7	13,7	1,8	19,7	1,5	15,0
Sabineno	977	969	1,3	26,5	2,9	45,5	2,3	45,5	1,3	45,4
β-pineno	981	974	0,6	21,3	1,5	19,7	1,6	26,9	1,2	21,9
Mirceno	990	988	0,5	8,1	0,3	20,6	0,2	22,0	0,6	15,9
Limoneno	1031	1024	0,4	6,9	0,8	8,9	0,3	11,7	1,0	10,6
(E)-β-ocimeno	1046	1044	0,1	0,2	0,1	1,6	0,1	1,4	0,0	0,0
γ-terpineno	1060	1054	0,6	0,6	0,4	0,8	0,0	0,0	1,1	1,1
cis-hidrato de sabineno	1073	1065	0,2	0,3	1,5	1,5	0,5	1,0	0,6	0,6
trans-hidrato de sabineno	1098	1098	0,1	1,1	0,3	0,3	0,2	0,2	0,0	0,0
Terpinen-4-ol	1185	1174	0,9	1,1	0,6	1,1	0,1	0,1	1,3	1,3
α-terpineol	1186	1186	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	1,2	1,4	1,4

α-cubebeno	1349	1345	0,7	0,7	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
α-yangene	1379	1373	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,9	3,0	3,1
α-copaeno	1379	1374	0,1	3,2	3,0	3,7	0,2	3,3	0,0	0,0
β-cubebeno	1390	1387	1,1	1,3	1,0	1,1	0,2	1,3	1,3	1,3
β-cariofileno	1425	1417	4,0	14,7	5,8	9,7	3,4	10,6	3,8	10,2
α-humuleno	1457	1452	0,3	0,8	0,4	0,9	0,5	0,7	0,6	0,6
allo-aromadendreno	1461	1458	1,3	3,0	1,6	2,3	0,2	2,6	1,9	2,6
Germacreno D	1486	1484	1,6	7,2	3,2	6,2	3,0	5,6	1,9	5,1
Biciclogermacreno	1502	1500	5,6	34,3	8,6	23,6	7,4	20,9	5,4	21,1
γ-cadineno	1520	1513	5,0	5,0	2,1	4,0	0,0	0,0	4,8	4,8
10-epi-cubebol	1523	1533	0,6	16,1	1,0	13,8	1,0	14,8	5,4	8,5
Espatulenol	1586	1577	3,9	5,9	2,0	5,4	1,7	2,4	2,2	6,8
Oxido de cariofileno	1591	1582	2,8	3,9	1,3	4,6	0,7	1,5	1,4	2,8
Gleenol	1601	1586	1,0	2,5	0,6	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Ledol	1613	1602	0,5	0,6	0,4	0,4	0,6	0,6	0,5	0,5
1,10-di-epi-cubebol	1623	1623	2,0	2,0	0,3	1,6	0,4	0,4	1,8	1,8
1-epi-cubenol	1641	1627	0,2	1,4	1,0	1,4	1,4	1,4	0,0	0,0
cis-cadin-4-em-7-ol	1635	1635	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8	0,9	2,1	2,1
epi-α-cadinol	1654	1638	15,2	15,2	0,6	1,1	0,4	8,9	0,7	13,4
Cubenol	1650	1645	0,6	0,7	12,7	12,7	0,6	0,6	0,0	0,0
α-cadinol	1664	1652	0,1	0,9	0,8	0,8	0,4	0,4	0,0	0,0
Hidrocarbonetos de monoterpenos			30,4	41,2	31,5	52,5	52,4	58,4	39,4	52,4
Monoterpenos oxigenados			1,2	7,2	0,0	2,9	0,0	2,5	0,0	2,8
Hidrocarbonetos de sesquiterpenos			20,9	57,9	24,5	40,8	20,4	38,4	20,3	36,4
Sesquiterpenos oxigenados			7,3	30,5	4,2	27,6	4,9	19,7	4,5	22,2

Concentração relativo a área dos picos na análise cromatográfica (CG-FID). Índice de retenção aritmético calculado (IA_C) e tabelado (IA_T).

Tabela 2: Concentração máxima e mínima das principais substâncias identificadas nos óleos essenciais de *S. molle* nas quatro estações do ano, no município de Volta Redonda, RJ.

Substâncias	IA cal	IA tab	Acessos							
			1		2		3		4	
			%							
			min	max	min	max	min	max	min	max
α-pineno	934	932	0,6	2,6	1,8	13,7	8,0	18,2	2,3	19,7
Sabineno	977	969	26,5	45,5	4,9	45,5	1,3	2,9	1,9	23,5
β-pineno	981	974	0,6	3,7	1,6	19,7	12,7	25,3	3,3	26,9
Mirceno	990	988	0,5	22,0	0,4	15,9	0,3	0,6	0,2	20,6
Limoneno	1031	1024	0,3	2,0	0,4	8,9	6,9	11,7	0,8	10,6
(E)-β-ocimeno	1046	1044	0,1	1,4	0,1	0,6	0,3	0,5	0,2	1,6
γ-terpineno	1060	1054	0,6	1,1	0,6	0,6	0,0	0,0	0,4	0,4
cis-hidrato de sabineno	1073	1065	0,2	1,5	0,3	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0
trans-hidrato de sabineno	1098	1098	0,1	0,3	0,2	1,1	0,0	0,0	0,0	0,0
Terpinen-4-ol	1185	1174	0,9	1,3	0,1	1,1	0,0	0,0	0,6	0,6
α-terpineol	1186	1186	0,7	0,7	1,2	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0
α-cubebeno	1349	1345	0,0	0,0	0,6	0,6	0,5	0,7	0,6	0,7
α-yangene	1379	1373	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	3,0	0,9	3,1
α-copaeno	1379	1374	0,1	0,1	0,1	3,7	3,0	3,2	3,2	3,3
β-cubebeno	1390	1387	0,0	0,0	0,2	1,1	1,0	1,3	1,3	1,3
β-cariofileno	1425	1417	6,7	14,7	5,2	10,6	3,4	6,8	3,8	6,9
α-humuleno	1457	1452	0,3	0,9	0,5	0,7	0,4	0,6	0,6	0,8
allo-aromadendreno	1461	1458	1,3	2,6	0,2	3,0	1,6	2,2	1,8	2,3
Germacreno D	1486	1484	3,1	7,2	1,6	5,6	3,0	6,2	2,5	3,6
Biciclogermacreno	1502	1500	7,4	34,3	5,4	20,9	9,0	19,0	8,1	9,5
γ-cadineno	1520	1513	0,0	0,0	2,1	5,0	0,0	0,0	4,0	4,0
10-epi-cubebol	1523	1533	0,6	4,3	1,0	1,9	8,5	15,6	2,3	16,1
Espatulenol	1586	1577	2,1	3,9	2,4	4,8	1,7	6,8	1,7	5,5
Oxido de cariofileno	1591	1582	1,4	1,6	1,2	3,9	1,3	4,6	0,7	2,8
Gleenol	1601	1586	2,5	2,5	0,6	1,0	1,0	1,0	0,6	0,6
Ledol	1613	1602	0,6	0,6	0,5	0,6	0,4	0,5	0,5	0,5
1,10-di-epi-cubebol	1623	1623	0,4	0,4	1,8	2,0	0,3	0,3	1,6	1,6
1-epi-cubenol	1641	1627	0,2	1,4	1,0	1,0	1,3	1,4	1,4	1,4
cis-cadin-4-em-7-ol	1635	1635	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9	2,1	0,8	0,8
epi-α-cadinol	1654	1638	0,7	8,9	0,4	15,2	0,6	2,0	1,0	1,0
Cubenol	1650	1645	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	0,7	0,6	12,7
α-cadinol	1664	1652	0,1	0,4	0,9	0,9	0,0	0,0	0,8	0,8

Hidrocarbonetos de monoterpenos	30,4	57,2	41,2	52,4	31,5	58,4	40,3	52,8
Monoterpenos oxigenados	1,2	2,9	0,0	3,2	0,0	7,2	0,0	2,6
Hidrocarbonetos de sesquiterpenos	20,4	57,9	20,3	40,8	22,6	38,6	24,5	29,5
Sesquiterpenos oxigenados	4,2	19,7	4,9	30,5	16,6	27,7	14,5	27,4

Concentração relativo a área dos picos na análise cromatográfica (CG-FID). Índice de retenção aritmético calculado (IA_C) e tabelado (IA_T)

Tabela 2: Concentração máxima e mínima das principais substâncias identificadas nos óleos essenciais dos quatro acessos de S. molle, no município de Volta Redonda, RJ.

A maior concentração de α-pineno (19,7%) foi encontrada no óleo essencial do acesso 4 no inverno, de sabineno (45,5%) nos acessos 1 e 2 no outono e no inverno, de β-pineno (26,9%) foi observado no acesso 4 durante o inverno, de mirceno (22,0%) no acesso 1 durante o inverno e de biciclogermacreno (34,3%) no acesso 1 durante o verão (Tabela 2 e 3).

De modo geral, a classe predominante de terpenos encontrada nos óleos essenciais de S. molle foram os hidrocarbonetos de monoterpenos, seguido pelos hidrocarbonetos de sesquiterpenos. Os sequiterenos oxigenados foram os que apresentaram maior variabilidade entre as estações do ano e entre os acessos (Tabela 2 e 3).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise de componentes principais apresentada na **Figura 1** permitiu observar a dispersão de três grupos distintos. No eixo da componente principal 1, que representa 54% da variância observada, verificou-se que sabineno, α-pineno e β-pineno apresentaram a maior contribuição na formação dos grupos. No eixo da componente principal 2, que representa 25% da variância observada, verificou-se que o conteúdo de hidrocarbonetos de sesquiterpenos, biciclogermacreno, mirceno e hidrocarbonetos de monoterpenos foram os que mais contribuíram para a dispersão ao longo do eixo da componente 2 (**Figura 1**).

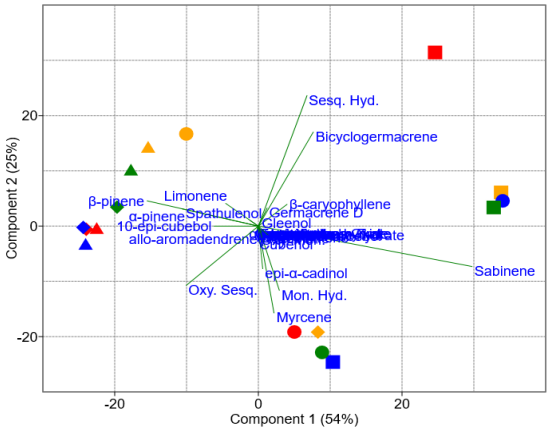


Figura 1: Gráfico Biplot da análise de componentes principais com base em 16 amostras de óleo essencial proveniente de quatro acessos de *S. molle* coletados durante quatro estações do ano no município de Volta Redonda-RJ (scores) e 32 substâncias identificadas mais quatro classes químicas (loading) obtidas a partir de analises cromatográficas (CG-FID e CG-EM). Símbolos e cores: verão (vermelho), outono (laranja), inverno (azul), primavera (verde), acessos 1(□), 2 (○), 3 (△) e 4 (◇).

A análise de agrupamentos hierárquicos apresentado na **Figura 2** permitiu visualizar três grupos formados com base no perfil químico dos óleos essenciais: grupo 1) acesso 1 coletado no verão, outono e primavera e acesso 2 coletado no inverno; grupo 2) acesso acessos 3 coletado nas quatro estações, acesso 4 coletado no verão, inverno e primavera e acesso 2 coletado no outono; grupo 3) acesso 2 coletado no verão, acesso 4 coletado no outono e acesso 1 coletado no inverno.

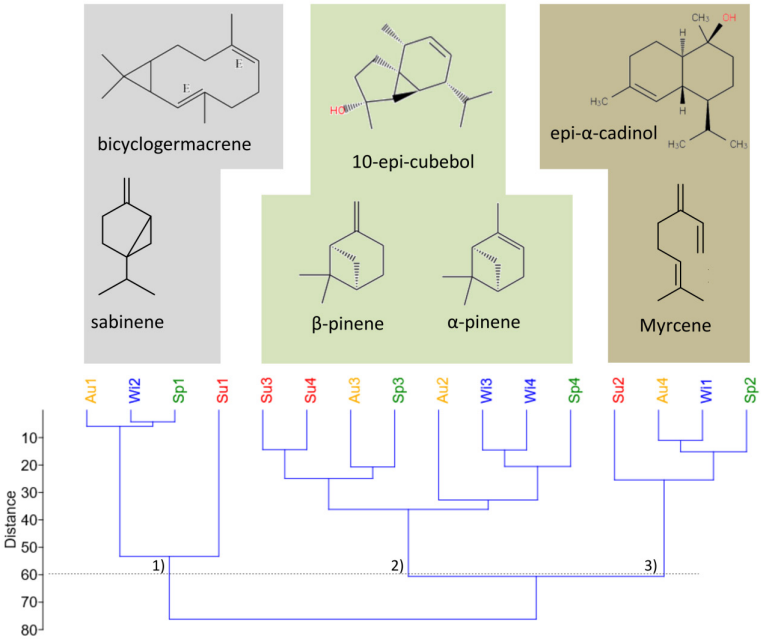


Figura 2: Gráfico de agrupamento hierárquico com base no perfil químico de 16 amostras de óleo essencial obtido a partir de analises cromatográficas (CG-FID e CG-EM) proveniente de quatro acessos de *S. molle* coletados durante quatro estações do ano no município de Volta Redonda-RJ.

As substâncias químicas que mais contribuíram para a formação do grupo 1 foram sabineno e biciclogermacreno, que são hidrocarbonetos de monoterpeno e de sesquiterpeno respectivamente. As substâncias químicas que mais contribuíram para a formação do grupo 2 foram α-pineno, β-pineno, que são hidrocarbonetos de monoterpeno e 10-epi-cubebol um sesquiterpeno oxigenado. Por fim, as substâncias químicas que mais contribuíram para a formação do grupo 3 foram mirceno e epi-α-cadinol, que são hidrocarbonetos de monoterpeno e sesquiterpeno oxigenado, respectivamente (**Figura 2**).

O teor de óleo essencial (% m/m) obtidos dos diferentes acessos e nas diferentes estações do ano foram semelhantes a outros previamente publicados [3,13].

Muhdl et al. (2015) [14] que estudou 11 populações de *S. molle* coletadas em diferentes locais do Estado do Rio Grande do Sul (Brasil) e Uruguai, verificou a existência de quatro grupos químicos predominantes: sabineno, α-pineno/β-pineno, α-cadinol e mirceno, semelhante ao presente trabalho.

Na Turquia, Baser et al. [15] apresentaram estudos sobre a composição do óleo essencial oriundo de frutos e folhas de *S. molle* e verificaram a existência dos quimiótipos a-felandreno, b-fellandrene e limoneno.

Na Tunísia foi realizado um estudo do perfil do óleo essencial de *Pistacia lentiscus L.*, da mesma família do *S. molle*, que mostrou agrupamentos químicos de acordo com o sistema bioclimático, gerando duas populações distintas: a primeira, pertencente ao bioclima semiárido contendo os constituintes majoritários a-pineno, sabineno, b-pineno, mirceno, limoneno, e terpinen-4-ol e o segundo, do bioclima úmido e sub-úmido contendo o óleo essencial rico em germacreno D, cadineno, a-cadinol e b-cadinol [16].

Fatores genéticos determinam a composição química do óleo essencial, muito embora outros fatores também contribuem significativamente na produção de metabólitos secundários, como as condições ambientais e nutricionais, a disponibilidade de água e luz, infestação com pragas, doenças, competição com outras plantas e manejo agrícola [17-23].

CONCLUSÃO

Do ponto de vista das amostras, SM3 foi considerado o mais estável no estudo de sazonalidade dentre os demais, onde seus constituintes majoritários se concentraram na mesma região independente da estação, obtendo valores similares durante o ano. SM4 apresentou boa estabilidade pois da mesma forma que SM 3, se concentrou em determinada região, tendo apenas um acesso destoante (outono). Foi possível observar similaridade entre SM3 e 4, apesar de um local fugir da região de maior concentração. SM1, com exceção do inverno, apresentou boa estabilidade, assim como SM4, se concentrando em uma mesma região. SM2 foi o que apresentou menor estabilidade química, não tendo uma região definida, sendo similar apenas no verão e primavera, mostrando que em cada estação do ano apresentou uma composição diferente. O trabalho demonstrou que cada local de coleta teve uma maior ou menor concentração de determinados componentes como biciclogermacreno, betacariofileno, sabineno, e presença ou ausência de outros dependendo da estação do ano. Mesmo sendo a mesma espécie, foram cultivadas em solos diferentes, e sob condições climáticas e fatores externos distintos, que podem ter influenciado esses resultados. Esses fatores não foram avaliados no trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Flora Digital do Rio Grande do Sul e de Santa Catarina. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/fitoecologia/florars/>. Acesso em: 19 de Dezembro de 2018.

2. Abdel-Sattar, E.; Zaitoun, A. A.; Farag, M. A.; El Gayed, S. H.; Harraz, F. M. **Chemical composition, insecticidal and insect repellent activity of** *Schinus molle* **L. leaf and fruit essential oils against** *Trogoderma granarium* **and** *Tribolium castaneum*. Nat. Prod. Res. 2010, 24, pp. 226-235. [PubMed]

3. Cavalcanti, A. S.; Alves, M. S.; Silva, L. C. P.; Patrocínio, D. S.; Sanches, M. N.; Chaves, D. S. A.; Souza, M. A. A. **Volatiles composition and extraction kinetics from** *Schinus terebinthifolius* **and** *Schinus molle* **leaves and fruit**. Rev. Bras. Farmacogn. 2015, 25, pp. 356-362. [CrossRef]

4. Gomes, V.; Agostini, G.; Agostini, F.; Santos dos, A. C. A.; Rossato, M. **Variation in the essential oils composition in Brazilian populations of** *Schinus molle* **L. (Anacardiaceae),** Biochem. Syst. Ecol. 2013, 48, pp. 222-227 Quim. Nova, 30 (2007), pp. 374-381. [CrossRef]

5. Batista, S.O.; Cid, Y. P.; De Almeida, A. P.; Prudêncio, E. R.; Riger, C. J.; De Souza, M. A. A.; Coumendouros, K.; Chaves, D. S. A. In vitro efficacy of essential oils and extracts of *Schinus molle L.* against *Ctenocephalides felis felis.* Parasitology (2016), 143(05), 627–638. [PubMed]

6. Benzi, V.; Stefanazzi, N.; Ferrero, A. A. Biological activity of essential oils from leaves and fruits of pepper tree (*Schinus molle* l.) to control rice weevil (*Sitophilus oryzae* l.). Chilean Journal of Agricultural Research (2009) 69(2):154-159. [CrossRef]

7. Barroso, M. S. T.; Villanueva, G.; Lucas, A. M.; Perez, G. P.; Vargas, R. M. F.; Brun, G. W.; Cassel, E. Supercritical fluid extraction of volatile and non-volatile compounds from *Schinus molle* L. Braz. J. Chem. Eng. vol.28 no.2, pp. 305-312 (2011). [CrossRef]

8. Globbo-Neto, L.; Lopes, N. P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. Química Nova 2007, 30, n.2, p.374-381. [CrossRef]

9. Figueiredo, A. C.; Barroso, J. G.; Pedro, L. G.; Scheffer, J. J. C. Factors affecting secondary metabolite production in plants: volatile components and essential oils. Flavour and Fragrance Journal, 2008, 23, n. 1, p.213-226. [CrossRef]

10. Adams, R. P. Identification of volatile oil components by gas chromatography, mass spectroscopy, 4th ed, Allured, Carol Stream, 2007.

11. Van Den Dool, H. and Kratz, P.D. A Generalization of the Retention Index System Including Linear Temperature Programmed Gas-Liquid Partition Chromatography A, 11th ed, 1963.

12. Hammer, Y.; David, A. T.; Ryan, P. D. PAST: paleontological statistics software package for education and data analysis. Palaeontologia Electronica, vol. 4, issue 1, art. 4: 9pp.

13. Santos, A. C. A., Rossato, M., Agostini, F., Serafini, L. A., Santos, P. L. D., Molon, R., Della-cassa, E., Moyna, P. Chemical composition of the essential oils from leavesand fruits of Schinus molle L. and Schinus terebinthifolius Raddi from Southern Brazil. J. Essent. Oil Bear. Plants 2009, 12, 16–25. [CrossRef]

14. MuhdI, P. S. D., CuelhoI, C. H. F., BrondaniI, J. C., Manfron, M. P. *Chemical composition of the Schinus molle L. essential oil and their biological activitie.* Revista Cubana de Farmacia 2015, 49(1):132-143. [CrossRef]

15. Baser, K. H. C., Kurkcuoglu, M., Demircakmak, B., Ulker, N., Beis, S. H. Composition of the essential oil of Schinus molle L. grown in Turkey. J. Essent. Oil Res. 1997, 9, 693–696. [CrossRef]

16. Pawlowski A, Kaltchuk-Santos, E.; Zini C. A.; Caramão, E. B.; Soares, G. L. G. Essential oils of Schinus terebinthifolius and S. molle (Anacardiaceae): mitodepressive and aneugenic inducers in onion and lettuce root meristems. S Afr J Bot. 2012, 80:96103. [CrossRef]

17. Martins, M. R.; Arantes, S.; Candeia, F.; Tinoco, M. T.; Cruz-Morais, J. Antioxidant, antimicrobial and toxicological properties of Schinus molle L. essential oils. J Ethnopharmacol. 2014, 151(1):485-92. [CrossRef] [PubMed]

18. Morais, L. A. S. Influência dos fatores abióticos na composição química dos óleos essenciais. Hortic. Bras. 2009, 27, 4050–4063. [CrossRef]

19. Filho, J. M. T. A.; Araújo, L. C.; Oliveira, A. P.; Guimarães, A. L.; Pacheco, A. G.M.; Silva, F. S.; Cavalcanti, L. S.; Lucchese, A. M.; Almeida, J. R. G. S.; Araújo, E. C. C. Chemical composition and antibacterial activity of essential oil from leaves of Croton heliotropiifolius in different seasons of the year. Revista Brasileira de Farmacognosia 2017, 27, 440–444. [CrossRef]

20. Aissi, O.; Boussaid, M.; Messaoud, C. Essential oil composition in natural populations of Pistacia lentiscus L. from Tunisia: Effect of ecological factors and incidence on antioxidant and anti acetylcholinesterase activities. Industrial Crops and Products 2016, 91, 56–65. [CrossRef]

21. Aziz, E. E., Hendawi, S. T., Azza, E. E. D., Omer, E. A. Effect of soil type and irrigation intervals on plant growth: essential oil yield and constituents of Thymus vulgaris plant. Am. Eurasian. J. Agric. Environ. Sci. 2008, 4, 443–450. [Link]

22. Amzallag, G. N., Larkov, O., Ben Hur, M., Dudai, N. Soil microvariations as a source of variability in the wild: the case of secondary metabolism in *Origanum dayi* Post. J. Chem. Ecol. 2005, 31, 1235–1254. [CrossRef] [PubMed]

23. Duarte, A. R., Santos, S. C., Seraphin, J. C., Ferri, P. H. Environmental influence on phenols and essential oils of Myrciaria cauliflora leaves. J. Brazil Chem. Soc. 2010, 21, 1672–1680. [CrossRef]

CAPÍTULO 13

A PERCEPÇÃO DO PACIENTE SOBRE AS DIFICULDADES DE ACESSO AO ÓLEO DE CANNABIS MEDICINAL E O PROCESSO JUDICIAL PARA SUA AQUISIÇÃO LEGAL

Data de aceite: 01/03/2021
Data de submissão: 05/01/2021

Luana Busanello
Instituto de Ensino Superior de Foz do Iguaçu (IESFI)
Foz do Iguaçu, PR, Brasil
http://lattes.cnpq.br/4753573931673436

Stefani Naiara dos Santos
Instituto de Ensino Superior de Foz do Iguaçu (IESFI)
Foz do Iguaçu, PR, Brasil
http://lattes.cnpq.br/7056712335597213

Gabrielle Racoski Custódio
Instituto de Ensino Superior de Foz do Iguaçu (IESFI)
Foz do Iguaçu, PR, Brasil
http://lattes.cnpq.br/9018083534543610

Isabel Fernandes de Souza
Instituto de Ensino Superior de Foz do Iguaçu (IESFI)
Foz do Iguaçu, PR, Brasil
http://lattes.cnpq.br/1491076564319624

Aline Preve da Silva
Instituto de Ensino Superior de Foz do Iguaçu (IESFI)
Foz do Iguaçu, PR, Brasil
http://lattes.cnpq.br/7329804037899511

Ana Carolina Ruver-Martins
Instituto de Ensino Superior de Foz do Iguaçu (IESFI)
Foz do Iguaçu, PR, Brasil
http://lattes.cnpq.br/6415167828406268

RESUMO: A *Cannabis sativa* (CS) é uma planta medicinal usada milenarmente. Entretanto, apesar da grande quantidade de pacientes que a utilizam, permanece ilegal no Brasil, mesmo para fins medicinais. Isso dificulta e superfatura o acesso. Como forma de aquisição legal desse produto, tem-se optado pela autorização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para a sua importação, com custo não condizente com os aspectos socioeconômicos brasileiro. Outra alternativa são as ações judiciais, especialmente *habeas corpus* para cultivo. Em 2020, no Paraná, ocorreu a primeira autorização judicial do país para o cultivo domiciliar de CS. Portanto, a pesquisa objetivou, por meio de um estudo qualitativo, descrever a percepção da paciente, portadora de epilepsia refratária, requerente da licença, sobre as dificuldades e conhecimento, necessários ao contexto do direito à aquisição e ao cultivo, para o tratamento. Para tanto, realizou-se uma entrevista, transcrição fiel por revisão exaustiva e análise do conteúdo a *posteriori*. No relato da paciente, as percepções da CS como medicamento essencial para a sua doença, do preconceito em relação à moléstia e ao uso da planta, estiveram presentes. Por ser um produto regulado, o medo ao falar com outras pessoas sobre o assunto foi percebido. Ainda, afirmou que o conhecimento sobre o potencial do óleo se deu por meio de buscas na *internet* e em contato com outros pacientes, que conjuntamente interessaram-se pelo tratamento. Foi identificado no discurso que a maior dificuldade esteve na aquisição do primeiro frasco do óleo. Outrossim, a opção de impetrar um processo, e, nesse, receber autorização de cultivo, foi considerada

uma conquista ao direito à saúde e à qualidade de vida. Apesar das novidades regulatórias para o uso medicinal da CS, os pacientes ainda dependem de processos judiciais, e isso foi avaliado pela paciente como um atraso à saúde pública e ao tratamento de doenças complexas.
PALAVRAS - CHAVE: *Cannabis sativa*. Estudo qualitativo. Percepção individual. Proibicionismo. Plantio de Cannabis.

THE PATIENT'S PERCEPTION OF THE DIFFICULTIES OF ACCESS TO MEDICINAL CANNABIS OIL AND THE JUDICIAL PROCESS FOR ITS LEGAL ACQUISITION

ABSTRACT: Cannabis sativa (CS) is a medicinal plant used for thousands of years. However, despite the large number of patients using it, it remains illegal in Brazil, even for medicinal purposes. This makes access difficult and overpriced. As a form of legal acquisition of this product, it has been opted for the authorization of the National Health Surveillance Agency (ANVISA) for its importation, at a cost not consistent with the Brazilian socioeconomic aspects. Another alternative is legal actions, especially habeas corpus for cultivation. In 2020, in Paraná, the country's first judicial authorization for home cultivation of CS occurred. Therefore, the research aimed, through a qualitative study, to describe the patient's perception, with refractory epilepsy, license applicant, about the difficulties and knowledge, necessary in the context of the right to acquisition and cultivation, for treatment. To this end, an interview was carried out, a faithful transcription by exhaustive review and a posteriori content analysis. In the patient's report, the perceptions of SC as an essential medicine for her disease, prejudice in relation to the disease and the use of the plant, were present. Because it is a regulated product, the fear when talking to other people about the subject was perceived. Still, he affirmed that the knowledge about the potential of the oil was given through internet searches and in contact with other patients, who jointly became interested in the treatment. It was identified in the speech that the greatest difficulty was in the acquisition of the first bottle of oil. Furthermore, the option to file a lawsuit, and, in that case, receive cultivation authorization, was considered an achievement to the right to health and quality of life. Despite the regulatory news for the medical use of CS, patients still depend on lawsuits, and this was assessed by the patient as a delay to public health and the treatment of complex diseases.
KEYWORDS: *Cannabis sativa*. Qualitative Study. Individual Perception. Prohibitionism. Cannabis Cultivation.

1 I INTRODUÇÃO

Ao longo da história da humanidade, a planta CS tem sido utilizada com finalidade terapêutica (FLORES, 2016). Atualmente, a pesquisa científica tem chamado atenção para as propriedades medicinais desta planta, principalmente no que se refere ao potencial de aliviar os sintomas relacionados às doenças do sistema nervoso central. No discurso coloquial brasileiro, a CS é conhecida como maconha, droga psicoativa e ilegal. É uma das substâncias mais utilizadas no mundo. Por consequência, acaba sendo alvo de preconceito entre leigos, e até mesmo entre profissionais da área da saúde (BONFÁ; VINAGRE;

FIGUEIREDO, 2008).

No Brasil há a proibição do uso e cultivo da CS e essa se estende inclusive aos derivados dessa planta. Isso dificulta o acesso legal e burocratiza a aquisição de medicamentos à base dos fitocanabinoides presentes na planta (SILVA, 2015). Outrossim, entende-se que a burocratização ao acesso, à CS e aos seus compostos, priva pacientes, com diferentes acometimentos do sistema nervoso central, do direito ao tratamento. Contudo, no Brasil o debate acerca da sua utilização para fins medicinais vem crescendo. Organizações de pesquisa e de representação de classes buscam legalização dessa planta a partir dos fatos apontados pela ciência quanto aos resultados positivos da administração dos fitocanabinoides em uma gama diversa de enfermidades a exemplo do Alzheimer, Parkinson, Esclerose Múltipla, e a Epilepsia (ZANINI, 2018).

A importância da cannabis na farmacoterapia de diversas doenças está afirmada no compêndio de medicamentos de referência ao profissional de saúde, publicado pelo Ministério da Saúde do Canadá. Nesse documento há a sugestão de prescrição dos canabinoides para a melhoria e alívio de mais de 30 sintomas de doenças, entre esses, a epilepsia, esclerose múltipla, doença de Parkinson, dentre outras (ABRAMOVICI, 2013).

Recentemente houve deliberação regulatória, por meio de resolução emitida pela ANVISA, para a produção, comercialização e importação de produtos medicinais à base de cannabis. Isso representa um avanço nas formas de acesso ao medicamento no país. Assim, a partir de março de 2020 entrou em vigor a RDC 327/19 da ANVISA. Porém, mesmo com a possibilidade de produção de medicamento à base de fitocanabinoides regulamentada, o cultivo da planta para qualquer finalidade segue ilegal. Portanto, o processo de produção de medicamentos que tem no princípio ativo os canabinoides deve ser realizada com emprego de matéria-prima importada, e venda do produto final em farmácias comerciais (ANVISA, 2019).

Além disso, foi aprovada a RDC 335/20 da ANVISA que permite a importação, por pessoa física, de medicamentos à base de cannabis, para o uso próprio em tratamento para a recuperação da saúde. Isso só pode ocorrer mediante a apresentação de receituário, prescrito por profissional legalmente habilitado. Com esta resolução, o Estado almeja diminuir a espera dos pacientes para o início do tratamento como também diminuir os custos do acesso a esses produtos (ANVISA, 2020). Os pacientes portadores da epilepsia, especialmente aqueles com sintomas que indicam a condição refratária aos tratamentos convencionais, são os responsáveis pela maior parte dos processos, em âmbito legal, para ter direito ao uso de canabinoides (DE CARVALHO *et al.*, 2017; MARRONI, 2006).

A epilepsia é uma doença neurológica, de característica crônica, que atinge crianças e adultos, sem uma causa específica. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se cerca de 50 milhões de portadores dessa doença ao redor do mundo. No Brasil, a estimativa é de 1,9 milhões de pessoas (BASILIO; FERREIRA, 2019). A epilepsia é caracterizada pela ocorrência de crises convulsivas, causadas por um estado

de hiperexcitabilidade dos neurônios, ou seja, pela ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas secundários da atividade neuronal cerebral anormal excessiva ou síncrona (FISHER, *et al.*, 2017).

Ainda, de acordo com a Classificação Internacional das Crises Epilépticas (CICE), os episódios epilépticos podem ser classificados em parciais ou focais, generalizadas ou não classificáveis. Nas parciais, as crises afetam áreas pontuais, em um hemisfério cerebral. As crises generalizadas se distribuem difusamente pelos dois hemisférios cerebrais. E, por último, nas não classificáveis, acontecem as chamadas auras, que são sensações subjetivas perceptíveis ao paciente, mas invisível na observação de outrem (YACUBIAN, 2002).

O tratamento convencional da epilepsia é realizado com medicamentos anticonvulsivantes. Esses atuam para evitar as descargas cerebrais anormais, que originam as crises epiléticas (GÓIS, 2004). Apesar de haver uma gama de medicamentos anticonvulsivantes, cerca de 20% dos pacientes portadores de epilepsia não respondem, de maneira eficaz, à terapia convencional. Assim, medidas adicionais e tratamentos alternativos para melhorar a qualidade de vida dos pacientes se fazem necessárias (BASÍLIO; FERREIRA, 2019).

Destaca-se que a cannabis é uma planta medicinal, conhecida especialmente pelas propriedades anticonvulsivantes de um dos seus compostos – o canabidiol (CBD). A administração do CBD tornou-se mais difundido ao ser evidenciado, pela ciência, a sua eficácia em pacientes epiléticos (FLORES, 2016).

Assim, a partir dos anos 90, o mecanismo de ação dos principais compostos que estão presentes na cannabis começaram a ser divulgados (FLORES, 2016). Os receptores canabinoides do delta9-tetrahidrocanabinol, principal composto psicoativo da planta CS, são dois: o receptor canabinoide tipo 1 (CB_1), distribuído no sistema nervoso central; e, o receptor canabinoide tipo 2 (CB_2), localizado nos órgãos e células do sistema imunológico e tecidos periféricos (FONSECA *et al.*, 2013). Os dois tipos de receptores canabinoides são metabotrópicos, ou seja, acoplados à proteína G do tipo inibitória, que provoca a inibição da adenilato ciclase, que ao final da via de transdução, pode resultar no fechamento de canais de cálcio e abertura de canais de potássio, culminando em menor atividade celular (COSTA, 2011; ASCENÇÃO; LUSTOSA; DA SILVA, 2017).

O CBD, potente anticonvulsivante, atua de maneira independente desses receptores canabinoides, regulando a atividade de neurotransmissão no sistema nervoso central, além de suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes (TZADOK *et al.*, 2016).

Reiterando a importância do acesso adequado aos canabinoides para pacientes com epilepsia, a pesquisa objetivou descrever a percepção da paciente, que é portadora de epilepsia refratária e requerente da licença de uso da CS, sobre as dificuldades encontradas e os conhecimentos referentes à legislação vigente quanto ao direito à aquisição e ao cultivo da planta *in natura*.

2 | METODOLOGIA

Tratou-se de um estudo qualitativo com a realização de entrevista com uma paciente portadora de epilepsia refratária, usuária do óleo medicinal de cannabis (HOCHMAN *et al.*, 2005; GIL, 2009). Sendo o roteiro da entrevista, composto por dezoito perguntas, adaptado de outra literatura (RAMOS; ALMEIDA, 2003).

A paciente teve liberdade para expor o seu ponto de vista e a sua percepção pessoal, sobre o processo judicial de autorização para o uso medicinal e cultivo legal da CS. A entrevista completa foi feita com a utilização de um gravador de áudio. Na sequência foi realizada a transcrição na íntegra via técnica da revisão exaustiva com a análise do conteúdo a *posteriori*.

O projeto de pesquisa que estruturou o presente estudo tramitou no Comitê de Ética em Pesquisas com Humanos da Universidade do Oeste do Paraná (UNIOESTE) sob CAAE n° 35668720.0.0000.0107, com aprovação em 31 de julho de 2020, no parecer consubstanciado de n° 4.184.478, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo sujeito da pesquisa.

2.1 Caracterização do caso

A entrevistada é uma mulher de 41 anos, portadora de epilepsia refratária há 25 anos. A paciente teve diagnóstico de epilepsia após cirurgia para retirada de um tumor cerebral aos 16 anos de idade. Logo após o procedimento, começou a apresentar crises convulsivas frequentes, não responsivas ao tratamento convencional.

Ao tomar ciência do potencial terapêutico do canabidiol para tratamento da epilepsia, buscou recursos judiciais para garantir a possibilidade de direito de acesso ao cultivo, em seu domicílio, de sementes selecionadas de cannabis. A necessidade da autorização legal para o cultivo *in natura* era viabilizar a produção de sementes para a extração do óleo, objetivando manter e baratear o tratamento das crises características de sua moléstia.

Decorrido o processo judicial, no qual o principal foco legislativo abordado foi o artigo 33 da Lei nº 11.343/2006 que instituiu o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas (Sisnad). O recurso impetrado foi fundamentado no que tange que o direito à saúde não se insere no âmbito de proibição da norma regulada como crime no referido artigo. Assim, a paciente recebeu autorização para o plantio. Dessa maneira, o presente caso configurou-se no primeiro processo aberto no estado do Paraná, em que um paciente portador da epilepsia refratária, obteve a aprovação judicial para o cultivo legal da CS em domicílio, resultando em jurisprudência inédita em âmbito nacional sobre o assunto.

2.2 Análise de dados

Os dados foram apresentados de maneira qualitativa-descritiva. A percepção da paciente, identificada nas falas como p1, foi descrita por meio da técnica de análise de conteúdo.

3 | RESULTADO E DISCUSSÃO

O relato da paciente a respeito da sua história clínica, enquanto portadora de epilepsia refratária, revelou o quanto essa doença pode afetar a vida diária e as interações sociais de seus portadores. Segundo a paciente, o desencadeamento da primeira crise convulsiva ocorreu ainda no hospital, após a intervenção cirúrgica para a retirada de um tumor cerebral. Ainda, relata que inicialmente as crises puderam ser controladas com tratamento convencional.

Entretanto, aos vinte e um anos de idade as crises convulsivas retornaram com uma frequência média de três vezes ao dia. Durante os primeiros anos do desenvolvimento da doença, a paciente apresentava crises do tipo generalizada, que com o passar do tempo tornaram-se parciais, porém com aumento na frequência de sua ocorrência. Nesse contexto, a paciente relatou que

> "... Eu já cheguei a ter até cinco crises epilépticas em um único dia, e muitas vezes precisei até ser internada por conta da doença. Isso me atrapalhou muito, minha vida social e profissional foi afetada, inclusive já cheguei a perder o emprego por conta desta doença" (p1).

Quanto aos tratamentos convencionais realizados anteriormente ao uso da cannabis, as afirmações da paciente corroboram com a literatura técnica quando essa registra que parte dos portadores de epilepsia não usufruem de melhorias significativas com a utilização do tratamento convencional, além de apresentarem efeitos adversos (BASÍLIO; FERREIRA, 2019).

No que se refere ao período em que utilizou os medicamentos de uso padrão no tratamento a paciente afirmou que:

> "... Usei muitos tipos de medicamentos tradicionais para epilepsia e nenhum deles fez com que as crises desaparecessem completamente." (p1);

> "... Algumas vezes os remédios que eu tomava provocavam efeitos contrários ao esperado, como confusão mental, fadiga, sonolência, náuseas e outros." (p1);

> "... As auras eram muito frequentes e agressivas, eu perdia os sentidos de tempo e espaço. Normalmente essa auras antecediam crises convulsivas generalizadas e eu perdia o controle das minhas atividades normais" (p1);

> "... Por conta disso, eu quase não saia mais de casa, e se eu saísse precisava de alguém para me acompanhar" (p1).

As auras que a paciente se refere, são as crises em que não há comprometimento da consciência, podendo haver contrações clônicas ou tônicas das extremidades, apresentando também uma alteração nos sentidos da visão, audição até mesmo do olfato,

com o paciente tendo percepção total desses sintomas (LIMA, 2005).

Além desse conjunto de dificuldades trazida pelas auras que o portador da epilepsia apresenta, um agravante é o preconceito com a sua situação (SUURMEIJER; REUVEKAM; ALDENKAMP, 2001; FISHER *et al.*,2000). Sobre isso a paciente relata que:

> "... Eu já sofri muito preconceito no meu meio social, as pessoas julgavam que eu estava fingindo e que as auras não existiam e que eu usava isso para chamar atenção das pessoas" (p1).

O preconceito com a doença é registrada por grupos de apoio aos pacientes com epilepsia. No Brasil acontece anualmente o 'Encontro Nacional de Associações e Grupos de Pacientes com Epilepsia' onde são debatidos temas sobre o assunto (FERNANDES *et al.*, 2010).

Em busca de alternativas mais eficazes para o seu tratamento, a paciente depara-se com a cannabis. Sobre isso relata:

> "... Eu soube do óleo de cannabis através de um programa de TV em 2018, que demonstrava o uso da maconha no tratamento de diversas doenças. Depois disso eu comecei a ler mais sobre o óleo na internet, onde descobri que tinham grupos de pacientes com epilepsia refratária que trocavam experiências com o óleo, e foi depois de participar desses grupos para conhecer melhor sobre o assunto que eu consegui o meu primeiro frasco de cannabis medicinal" (p1).

Em seu relato, a paciente demonstra a dificuldade enfrentada para conseguir acesso ao óleo:

> "Eu demorei cerca de um ano. Desde que tomei conhecimento sobre a cannabis, passei a participar dos grupos de portadores de epilepsia até conseguir obter o óleo. Como a planta é proibida no Brasil, as pessoas têm medo de exporem que estão usando e como conseguiram, e se prejudicarem ou sofrerem preconceito por estarem fazendo algo ilegal. E pelo fato de haver um preconceito muito grande em volta do assunto" (p1).

Questionada sobre o acompanhamento profissional do seu tratamento com o óleo, a paciente diz que:

> "... Claro que no começo o óleo que eu usei não tinha o controle da qualidade como tem alguns surgindo hoje, pelas empresas farmacêuticas, apesar de ter passado em uma consulta com um médico clínico-geral que estudava sobre o assunto. Ele me passou a prescrição, mas eu precisei fazer o ajuste da dose por conta própria, porque também estava fazendo um teste para ver como meu organismo ia reagir, mas mesmo assim eu senti o efeito benéfico para o meu caso" (p1).

> "... Eu não senti nenhum efeito colateral com o uso da cannabis, mas eu preciso usar o óleo que tem mais CBD, que me livrou completamente das crises enquanto estava usando. Não dá nem para comparar com os efeitos colaterais que eu tinha tomando medicamentos como o topiramato ou a carbamazepina. Eu ficava com confusão mental, dormência na língua, parecia

> que estava com o corpo flutuando e nem conseguia raciocinar sobre as coisas e falar. Por causa disso, eu nem queria tomar mais os medicamentos. E com a cannabis, nada disso aconteceu" (p1).

Quanto à decisão de impetrar ou não o processo judicial para liberar o cultivo da cannabis em seu domicílio, com a finalidade de extração do óleo, a paciente relata que:

> "... Eu precisei fazer isso para eu pudesse ter o direito de usar o medicamento e ter acesso mais fácil e barato, porque muitas vezes, como eu precisava importar o óleo, era um processo demorado e caro, e por causa disso eu sempre corria risco de ficar sem o medicamento e voltar a ter crises convulsivas" (p1).

Quanto às outras formas de acesso ao medicamento com o princípio ativo da CS, diz que:

> "A ANVISA até permite que a gente possa importar o óleo, só que o processo é exaustivo e muito caro, porque não é só o óleo, mas todo processo para importar, e até que seja liberado, pode demorar muitos meses. E muitas vezes nós que precisamos acabamos ficando sem, ou muitos em situações extremas acabam obtendo o óleo de outras formas. Já se nós pudermos plantar a cannabis com o tipo de semente correta para produzir o composto que preciso, a possibilidade de eu ficar sem meu medicamento é menor e também fica muito mais barato, porque essa planta se adapta muito bem, e com a quantidade certa para produzir meu medicamento fica muito mais fácil" (p1).

Decorrido o processo judicial acima referido em que a paciente recebeu autorização para o plantio, afirma:

> "... Todos que precisam deveriam ter o seu direito de acesso à saúde garantido. Foi com base nesse direito à saúde, que todos temos, que conseguimos ter essa autorização judicial para que eu possa produzir meu próprio remédio. Claro que é um processo que exige muitas coisas. Como por exemplo, que eu tenha assistência para fazer o cultivo e produzir o óleo corretamente, do jeito que deve ser. Para isso eu precisei ter o apoio de profissionais capacitados garantindo que terei acompanhamento em todo processo, desde a seleção da variedade de semente, até a extração do óleo e seu uso" (p1);

> "... A cannabis me deu muito mais qualidade de vida. Hoje eu posso trabalhar, posso sair de casa sem precisar de alguém o tempo inteiro comigo. Ela mudou a minha vida para muito melhor" (p1).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

No relato da paciente foi possível identificar a percepção das dificuldades que os portadores de epilepsia refratária sofrem, tanto em relação à própria doença, quanto ao seu tratamento com uso do óleo de cannabis. Outra percepção foi a que a questão do preconceito, é a que mais assola a vida desses pacientes. Os sintomas físicos nas crises

da doença impactam o outrem gerando constrangimento do paciente.

O uso medicinal da CS no Brasil é regulado pela ANVISA via importação do óleo, que é um processo moroso e oneroso. Assim, apesar de haverem atualizações legislatórias no Brasil sobre drogas e afins, os pacientes ainda dependem de permissões judiciais para ter o acesso ao medicamento. Dessa maneira, o relato da paciente parece indicar haver resultado promissor na administração dos princípios ativos presentes no óleo da CS para a atenuação dos sintomas das crises da epilepsia refratária.

REFERÊNCIAS

ABRAMOVICI, H. **Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids**. Canada: Health Canada; 2013.

ANVISA. (9 de DEZEMBRO de 2019). **RDC 327/2019 - Anvisa**. Fonte: RDC 327/2019-Anvisa: Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/5533192/RDC_327_2019_.pdf> Acesso em 09 de junho de 2020.

ANVISA (23 de MARÇO de 2020). **RDC 355/20 - ANVISA**. Fonte: RDC 355/20-ANVISA: Disponivel em <http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-355-de-23-de-marco-de-2020- 249317431> Acesso em 15 de junho de 2020.

ASCENÇÃO, M. D.; LUSTOSA, V. R.; DA SILVA, L. J. Canabinoides no tratamento da dor crônica. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 5, n. 3, 2017.

BASÍLIO, P. V.; FERREIRA, R. de C. V. A importância do uso do canabidiol em pacientes com epilepsia. **Revista Saúde UniToledo**, v. 3, n. 2, 2019

BONFÁ, L.; VINAGRE, R. C. de O.; FIGUEIREDO, N. V. de. Uso de canabinoides na dor crônica e em cuidados paliativos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 58, n. 3, p. 267-279, 2008.

COSTA, J. L. G. P. *et al.* neurobiologia da Cannabis: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de Cannabis. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 60, n. 2, p. 111-122, 2011.

DE CARVALHO, C. R. *et al.* Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. **VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde**, v. 29, n. 1, p. 54-63, 2017.

FERNANDES, P. T. *et al.* Relatório do VIII Encontro Nacional de Associações e Grupos de Pacientes com Epilepsia. **J Epilepsy**, v. 16, n. 3, p. 122-124, 2010.

FISHER, R. S. *et al.* The impact of epilepsy from the patient's perspective I. Descriptions and subjective perceptions. **Epilepsy research**, v. 41, n. 1, p. 39-51, 2000.

FISHER, R. S. *et al.* Classificação Operacional das Crises da ILAE: Artigo de Consenso da Comissão da ILAE para a Classificação e Terminologia. **Epilepsia**, v. 58 n. 4 p.522-530, 2017.

FLORES, L. E. **Efeito neuroprotetor, anti-inflamatório e antioxidante do canabidiol: contribuições para o estudo e o tratamento de doenças neurodegenerativas.** 2016. 39 f. Monografia (Graduação em Ciências Biológicas) – Licenciatura em Ciências Biológicas, Universidade Federal da Fronteira Sul, Cerro Largo, 2016.

FONSECA, B. M. *et al.* O Sistema Endocanabinóide–uma perspetiva terapêutica. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 2, n. 2, p. 37-44, 2013.

GIL, A. C. Questionário. **GIL, AC Métodos e técnicas de pesquisa social.** São Paulo: Atlas, p. 121-135, 2009.

GÓIS, S. R. M. Epilepsia: concepção histórica, aspectos conceituais, diagnóstico e tratamento. **Mental**, v. 2, n. 3, p. 107-122, 2004.

HOCHMAN, B. *et al.* Desenhos de pesquisa. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 20, p. 2-9, 2005.

LIMA, J. M. L. Epilepsia - A abordagem clínica. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 21, n. 3, p. 291-8, 2005.

MARRONI, S. P. **Qualidade de vida em pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso: perspectiva imediata e remota do procedimento cirúrgico**. 2006. 197 f. Dissertação (Mestrado em Medicina e Ciências da Saúde) – Pontífica Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

SILVA, G. S. **Aspectos da atual legislação brasileira que precisam ser adequados para permitir o eventual uso de componentes de cannabis em remédios com venda regularmente autorizada**. 2015. 86 f. Monografia (Graduação em Relações Internacionais) – Bacharelado em Relações Internacionais, Universidade do Sul de Santa Catarina, Florianópolis, 2015.

SUURMEIJER, T. P. B. M.; REUVEKAMP, M. F.; ALDENKAMP, B. P. Social functioning, psychological functioning, and quality of life in epilepsy. **Epilepsia**, v. 42, n. 9, p. 1160-1168, 2001.

RAMOS, C. V.; ALMEIDA, J. A. G. Alegações maternas para o desmame: estudo qualitativo. **Jornal de pediatria**, v. 79, n. 5, p. 385-390, 2003.

TZADOK, M. *et al.* CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: the current Israeli experience. **Seizure**, v. 35, p. 41-44, 2016.

ZANINI, R. H. A legalização da maconha para fins medicinais como um direito fundamental à vida e saúde dignas. 2018.

YACUBIAN, E. M. T. Proposta de classificação das crises e síndromes epilépticas. **Revista Neurociências**, v. 10, n. 2, p. 49-65, 2002.

CAPÍTULO 14

PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA DAS FOLHAS DE *Syzygium cumini* (L.) SKEELS

Data de aceite: 01/03/2021

Camila Luiz Gomes
Universidade Federal de Pernambuco
Recife – Pernambuco
http://lattes.cnpq.br/7501273032085700

Caio Cesar de Andrade Rodrigues Silva
Laboratório Farmacêutico de Pernambuco
Recife – Pernambuco
http://lattes.cnpq.br/2807194016441755

Camila Gomes de Melo
Universidade Federal de Pernambuco
Recife – Pernambuco
http://lattes.cnpq.br/4313023297510228

Aline Silva Ferreira
Universidade Federal de Pernambuco
Recife - Pernambuco
http://lattes.cnpq.br/2303574553512535

Victor de Albuquerque Wanderley Sales
Universidade Federal de Pernambuco
Recife – Pernambuco
http://lattes.cnpq.br/2600267754381054

Magda Rhayanny Assunção Ferreira
Universidade Federal de Pernambuco
Recife - Pernambuco
http://lattes.cnpq.br/4229043435720533

Luiz Alberto Lira Soares
Universidade Federal de Pernambuco
Recife - Pernambuco
http://lattes.cnpq.br/4290808161139329

Rosali Maria Ferreira da Silva
Universidade Federal de Pernambuco
Recife - Pernambuco
http://lattes.cnpq.br/0897450065155760

Larissa Araújo Rolim
Universidade Federal do Vale do São Francisco
Petrolina – Pernambuco
http://lattes.cnpq.br/6895886111671283

Pedro José Rolim Neto
Universidade Federal de Pernambuco
Recife – Pernambuco
http://lattes.cnpq.br/8152775457567731

RESUMO: *Syzygium cumini* (L.) Skeels, popularmente conhecida como jambolão, está entre as 71 espécies da RENISUS (Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS), sendo comumente utilizada na medicina popular pelas suas atividades anti-inflamatória, antidiabética e antimicrobiana. Devido à variedade de constituintes presentes em espécies de origem vegetal e as diversas aplicações no tratamento de algumas doenças, é de suma importância a identificação de seus componentes. Este trabalho teve como objetivo elucidar o perfil fitoquímico das folhas de *S. cumini*, a fim de identificar as principais classes de metabólitos secundários, observando as variações sazonais entre os meses de novembro/2015 (primavera) e junho/2016 (outono). As folhas de *S. cumini* foram coletadas no município do Cabo de Santo Agostinho-PE, secas em estufa de circulação de ar e pulverizadas em moinho de facas. A prospecção

fítoquímica foi realizada por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando extrato metanólico aplicados manualmente em placas cromatográficas de sílica gel (F_{254}), utilizando fases móveis e reveladores de acordo com a classe analisada. Em ambas as estações foram observadas a presença de taninos hidrolisáveis e condensados, flavonoides, saponinas, açúcares redutores, antraquinonas, terpenos e esteroides. As bandas correspondentes aos taninos hidrolisáveis foram mais evidentes na amostra de novembro, ao contrário do que foi observado para taninos condensados. Não foi detectada a presença de derivados cinâmicos, cumarinas e alcaloides. Os resultados contribuíram para identificar as principais classes de metabólitos secundários de *S. cumini,* evidenciando-os de acordo com a sazonalidade, sendo possível identificar compostos importantes como flavonoides e taninos, aos quais se atribuem diversas atividades farmacológicas, além de estabelecer parâmetros para o controle de qualidade das folhas da espécie.
PALAVRAS - CHAVE: Plantas Medicinais. Farmacognosia. Cromatografia em Camada Delgada. Sazonalidade.

PHYTOCHEMICAL PROSPECTION OF *Syzygium cumini* (L.) SKEELS LEAVES

ABSTRACT: *Syzygium cumini* (L.) Skeels, popularly known in Brazil as jambolão, is among 71 species of RENISUS (National List of Medicinal Plants of Interest to SUS) and is commonly used in popular medicine for its anti-inflammatory, antidiabetic, and antimicrobial activities. Due to the variety of constituents present in plant species and the diverse applications in the treatment of some diseases, the identification of their components is extremely important. This study aimed to elucidate the phytochemical profile of the leaves of *S. cumini*, to identify the main classes of secondary metabolites, observing the seasonal variations between the months of November/2015 (spring) and June/2016 (autumn). The leaves of *S. cumini* were collected in the municipality of Cabo de Santo Agostinho-PE, dried in an air circulation oven, and pulverized in a knife mill. Phytochemical prospecting was performed by thin-layer chromatography (TLC) using methanolic extract manually on silica gel chromatographic plates (F254), using mobile phases and visualization technique according to the class analyzed. In both seasons, the presence of hydrolyzable and condensed tannins, flavonoids, saponins, reducing sugars, anthraquinones, terpenes, and steroids were observed. The bands corresponding to the hydrolyzable tannins were more evident in the November samples, in contrast to what was observed for condensed tannins. The presence of cinnamic derivatives, coumarins, and alkaloids was not detected. The results contributed to identifying the main classes of secondary metabolites of *S. cumini*, showing them according to seasonality, making it possible to identify important compounds such as flavonoids and tannins, to which several pharmacological activities are attributed, in addition to establishing parameters for the quality control of the species.
KEYWORDS: Medicinal plants. Pharmacognosy. Thin Layer Chromatography. Seasonality.

1 I INTRODUÇÃO

Há algum tempo a Organização Mundial de Saúde (OMS) tem expressado a sua posição a respeito da necessidade de valorizar a utilização de plantas medicinais no âmbito

sanitário, tendo em conta que 80% da população mundial vinha utilizando estas plantas ou preparações destas no que se refere à atenção primária de saúde (NICOLETTI, 2009).

No Brasil, o Ministério da Saúde a partir da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, desenvolveu a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS), que é uma lista onde constam 71 espécies vegetais que apresentam potencial para gerar fitoterápicos que poderão ser disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (MACEDO; GEMAL, 2009). Dentre as plantas divulgadas na RENISUS, encontra-se a espécie *Syzygium jambolanum* DC., sinonímia de *Syzygium cumini* (L.) SKEELS, popularmente conhecida como azeitona preta, jambolão, jamelão ou jalão (ALBERTO et al., 2001), uma espécie amplamente utilizada por possuir atividade antidiabética, anti-inflamatória e antibacteriana (SAMADDER et al., 2011).

A espécie *S. cumini* (L.) Skeels é uma árvore de grande porte podendo alcançar em média 6 metros de altura com 3 a 4 metros de diâmetro. Considerando a projeção da copa, apresenta uma grande quantidade de folhas, resultando em uma copa amplamente verde, além de dispor de um caule aéreo, ereto, tipo tronco, lenhoso, cilíndrico com ramificação simpodial (ALBERTON et al., 2001) possui uma casca grossa marrom acinzentada esfoliante em escalas lenhosas (AYYANAR; SUBASH-BABU, 2012). A madeira, por sua vez, é esbranquiçada, estreita e rígida, podendo ser utilizada para extração de um corante marrom e uma goma conhecida como “Kino”. A espécie dispõe de ramos retorcidos com folhas dispostas em filotaxia opostas. No que se refere às folhas, estas são simples, pecioladas, lanceoladas, com margem de inteira a ondulada, ápice cuspidado e base cuneada, a nervação é peninérvea, com nervura marginal (nervuras soldadas em bordo) (AYYANAR; SUBASH-BABU, 2012).

Várias partes de *Syzygium cumini* (folhas, casca, sementes, fruto, flores e raízes) são amplamente utilizadas na medicina popular. Seu uso intenso estimulou a pesquisa científica, identificando indicações terapêuticas devido às inúmeras ações farmacológicas do jambolão, como: antidiabética, hipotensiva, diuréticas, anti-inflamatória, antifúngica, anticonvulsivantes entre outras (SRIVASTANA; CHANDRA, 2013).

O jambolão é rico em compostos contendo antocianinas, glicosídeos, ácido elágico, isoquercetina, canferol e mirecetina. Por ser uma espécie bastante explorada, todas as suas partes (casca, flores, frutos, sementes e raízes) possuem fitoquímica avaliada cientificamente (AYYANAR; SUBASH-BABU, 2012).

A disponibilidade de recursos naturais bem como os menores custos associados e os conhecidos usos na medicina popular, fazem das plantas medicinais boas candidatas a agentes medicamentosos. Para tanto, faz-se necessário um estudo aprofundado acerca dos metabólitos secundários que possam vir a estar presentes nos vegetais, os quais se tratam de compostos diretamente relacionados com as ações farmacológicas. Esse trabalho teve como objetivo realizar justamente um delineamento da fitoquímica de *Syzygium cumini* (L.) Skeels, através do emprego da técnica de cromatografia em camada delgada, evidenciando

as principais classes dos referidos compostos.

2 I MÉTODO

2.1 Preparo das amostras

Foi pesado 1 g da droga vegetal (coletadas no município do Cabo de Santo Agostinho-PE) correspondente aos períodos de primavera (novembro/2015) e outono (junho/2016) (folhas secas e pulverizadas em moinho de facas) e a estas foram adicionados 25 mL de metanol. A mistura (droga + solvente) foi levada à decocção durante 5 minutos. A solução extrativa foi então resfriada à temperatura ambiente e em seguida filtrada em papel de filtro.

2.2 Preparo dos padrões

Todos os padrões utilizados no ensaio foram utilizados na concentração de 1 mg/mL (em metanol).

2.3 Cromatografia em Camada Delgada

As amostras dos extratos e os padrões foram aplicadas de forma manual em placas cromatográficas de sílica gel 60 - F_{254} (Macherey-Nagel®). As placas foram desenvolvidas em cubas após saturação com a fase móvel (Quadro 1), sendo saturada durante 30 min, aproximadamente, à temperatura ambiente.

Classe de Metabólito	Sistema	Revelador	Padrão
Polifenóis (Taninos Hidrolisáveis)	90:5:5	NEU* + PEG**	Ácido gálico e Ácido elágico
Taninos condensados	90:5:5	Vanilina clorídrica	Catequina
Flavonoides	90:5:5	NEU* + PEG**	Quercetina e Rutina
Derivados Cinâmicos	90:5:5	NEU* + PEG**	Ácido Cafeico e Ácido Clorogênico
Terpenos e Esteroides	70:30	Lieberman-Burchard + aquecimento	β-Sitosterol
Cumarinas	50:50:50	KOH + aquecimento	Cumarina
Saponinas	100:11:11:26	Lieberman-Burchard+ aquecimento	Escina
Açúcares redutores	50:20:10:10	Timol + H_2SO_4 10% + aquecimento	D-frutose
Alcaloides	50:6,75:5	Dragendorf	Nitrato de pilocarpina

Antraquinonas	50:6,75:5	HNO_3 + KOH10%	Senosídeo A

*NEU: ácido etilborilaminoéster.

**PEG: polietilenoglicol.

Quadro 1 - Sistemas, reveladores e padrões utilizados.

As bandas foram aplicadas com largura de 5 mm e com uma distância, entre elas e das bordas das placas, de 5 mm. O tamanho da largura e do comprimento das placas cromatográficas foi de 5 cm. As amostras foram aplicadas a 5 mm da origem e com término 5 mm do final da placa.

Após a eluição das placas as mesmas foram secas à temperatura ambiente, e observadas sob luz ultravioleta de 254 e 365 nm, luz visível e em seguida foram digitalizadas. Na sequência foram reveladas com reagentes específicos para cada metabólito (Quadro 1). As bandas obtidas foram comparadas às bandas dos padrões correspondentes.

3 I RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos ensaios realizados observou-se a presença dos metabólitos secundários: taninos hidrolisáveis, taninos condensados, flavonoides, terpenos e esteroides, saponinas, açucares redutores e antraquinonas. Os demais metabólitos, como derivados cinâmicos, cumarinas e alcaloides não foram detectados na droga vegetal em estudo (Quadro 2).

Estudos fitoquímicos anteriores realizados com as folhas de *S. cumini* corroboram com os resultados aqui expostos na identificação desses metabólitos secundários (BHATIA et al., 1974; GUPTA E SHARMA, 1974; MAHMOUD et al., 2001; VANOLLI et al., 2009). No entanto, no estudo realizado por Timbola e colaboradores (2002) foi verificada a presença de quercetina nas folhas de *S. cumini*, diferentemente do que foi verificado neste trabalho, uma vez que flavonoides não foram evidenciados.

Classe de Metabólito	Nov/2015 (primavera)	Junho/2016 (outono)
Taninos hidrolisáveis	++	+
Taninos condensados	+	++
Flavonoides	+	+
Derivados Cinâmicos	-	-
Terpenos e Esteroides	+	+
Cumarinas	-	-
Saponinas	+	+
Açúcares redutores	+	+
Alcaloides	-	-

Antraquinonas	+	+

Legenda: +: presença; -: ausência.

Quadro 2 - Classes pesquisadas nos meses de novembro/2015 e junho/2016.

Uma vez que a influência da sazonalidade pode interferir na resposta biológica devido à diferença de concentrações dos metabólitos secundários necessários para atividade, neste estudo foi analisada a diferença sazonal dos derivados cinâmicos, terpenos/esteroides, flavonoides e taninos, sendo esses dois últimos os principais responsáveis pela atividade antimicrobiana de *S. cumini*.

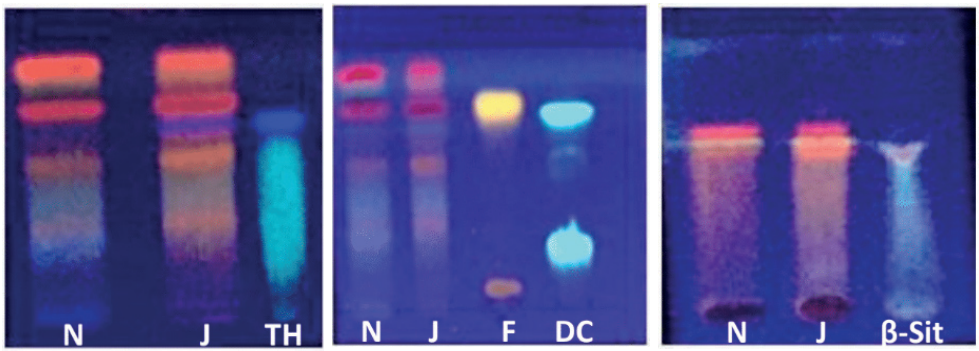
Dessa forma, foi observada na coluna N da amostra da primavera uma maior quantidade de bandas coradas evidenciando uma maior variedade polifenois quando comparada com a coluna J do outono (Figura 1). Resultados já esperados, uma vez que em situações de estresse o vegetal pode modificar sua rota biossintética e produzir substâncias de defesa como respostas às mudanças de seu ambiente (DICKE; HILKER, 2003). Corroborando com o estudo de Figueiredo e Colaboradores (2014) no qual avaliou-se a sazonalidade dos metabólitos secundários da *Thuja occidentalis* Linn. (Cupressaceae) e verificou-se que o índice pluviométrico foi um fator crucial para ocorrência de variação fitoquímica durante o ano.

Estudos, por outros autores, afirmam que condições ambientais descritas como favoráveis para produção de flavonoides são encontradas na estação seca, conforme descrito por Alves e Colaboradores (2011), em um trabalho realizado com 20 plantas medicinais da Savana no qual apresentou maior rendimento de flavonoides durante a estação seca. Sendo reafirmada no presente estudo (Figura 1), uma vez que na primavera (Novembro/2015) é uma estação de transição entre uma muito seca para outra muito úmida (Tabela 1).

Estudos mostram que os taninos estão em mais abundantes nos períodos secos (DICKE; HILKER, 2003). Neste estudo foi verificado um maior teor no outono uma estação em que a temperatura cai gradativamente e com menor índice pluviométrico. Castro e Colaboradores (2005) também avaliou a sazonalidade de fenóis e taninos totais da caca de *Byrsonima verbascifolia* e observou que os teores de taninos totais nas estações secas foram menores que nas estações chuvosas e que os níveis de fenóis totais se permaneceram constante durante as 4 estações do ano, diferente do estudo em questão onde se pode observar uma diferença nas tonalidades das bandas (Figura 1A) das coluna N (primavera) e J (outono).

Ainda é possível notar que os derivados cinâmicos e os terpenos/esteroides apresentaram mais bandas intensas na coluna J do outono, sugerindo maior presença desses compostos nessa estação. Lourenço (2012) avaliou a diferença de sazonalidade

na produção de metabólitos secundários que compõem o óleo essencial de *Aristolochia cymbifera* Mart. & Zucc. e *Byrsonima verbascifolia* (L.) Rich. ex Juss e evidenciou maior teor de sesquiterpenos também durante o outono.



(A) (B) (C)

Legenda: N: Novembro, J: Junho, TH: Taninos Hidrolisáveis, F: Flavonoides, DC: Derivados Cinâmicos, β-Sit: β-Sitosterol.

Figura 1 - Cromatogramas representativos das classes de taninos hidrolisáveis (A), flavonoides (B), derivados cinâmicos (B), terpenos/esteroides (C).

4 I CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da prospecção fitoquímica foi evidenciado que as folhas de *S. cumini* possuem uma rica composição de metabólitos secundários e atrelado a isso, verificou-se que os derivados cinâmicos, terpenos/esteroides, flavonoides e taninos sofrem variação sazonal.

REFERÊNCIAS

ALBERTON, J. R.; RIBEIRO, A.; SACRAMENTO, L. V. S.; FRANCO, S. L.; LIMA, M. A. P. **Caracterização farmacognóstica do jambolão (*Syzygium cumini* (L.) Skeels).** Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 11, n. 1, p. 37-50, 2001.

AYYANAR, M.; SUBASH-BABU, P. ***Syzygium cumini* (L.) Skeels: A review of phytochemical constituents and traditional uses**. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, v. 2, n. 3, p. 240-246, 2012.

ALVES, M. M.; PEREIRA, M. A. S.; PEREIRA, O. S.; FRANÇA, S. C.; BERTONI, B. W. Caracterização química de tinturas e extratos secos de plantas medicinais do Cerrado por cromatografia em camada delgada. **Scientia Plena**, v. 7, p. 1-8, 2011.

BHATIA, I. S., SHARMA, S. K., BAJAJ, K. L. Esterase and galloyl carboxylase from *Eugenia jambolana* leaves**. Indian Journal Experimental Biology,** v. 12, p. 550-552, 1974.

CASTRO, A. H. F.; ALVARENGA, A. A.; SOARES, A. M.; YOUNG, M. C. M.; PURCINO, A. A. C. Avaliação sazonal da atividade da fenilalanina amonialiase e dos teores de fenois e taninos totais em *Byrsonima verbascifolia* Rich. ex. A. Juss.: uma espécie medicinal do cerrado. **Revista Brasileira de Plantas medicinais**. v.7, n.3, p. 45-55, 2005.

DICKE, M.; HILKER, M. Induced plant defences: from molecular biology to evolutionary ecology. **Basic and Applied Ecology**, v. 4, p. 3-14, 2003.

FIGUEIREDO, C. B. M.; ALVES, L. D. S.; SILVA, C. C. A. R.; FERREIRA, P. A.; MARQUES, G. S.; SANTANA, A. S. C. O.; RANDAU, K. P.; PIMENTEL, R. M. M.; SILVA, R. M. F.; ROLIM – NETO, P. J. Physical-chemical Characterization, Anatomical and Seasonal Evaluation of *Thuja occidentalis*. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research,** V. 5, N. 5, P. 1721-1731, 2014.

GUPTA, G. S.; SHARMA, D. P. Triterpenoid and other constituents of *Eugenia jambolana* leaves. **Phytochemistry,** v. 13, p. 2013-2014, 1974.

LOURENÇO, H.A.O. **Teor e composição química do óleo essencial de Aristolochia cymbifera Mart. & Zucc. E Byrsonima verbascifolia (L.) Rich. ex Juss: influência da variação sazonal e circadiana**. Rio Verde: Instituto federal de educação, ciência e tecnologia goiano, 2012.

MAHMOUD, I. I.; MARZOUK, M. S.; MOHARRAM, F. A.; EL-GINDI, M. R.; HASSAN, A. M. Acylated flavonol glycosides from *Eugenia jambolanaleaves*. **Phytochemistry,** v. 58, p. 1239-1244, 2001.

MACEDO, E. V.; GEMAL, A. L. **A produção de fitomedicamentos e a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Revista Brasileira de Farmácia, v. 90, n. 4, p. 290-97, 2009.

NICOLETTI, M. A. **Administração de medicamentos contendo drogas de origem vegetal e de plantas medicinais-importância da orientação correta para seu uso racional**. Revista Brasileira de Farmácia, v. 90, n.3, p. 264-271, 2009.

SAMADDER, A.; CHAKRABORTY, D.; DE, A.; BHATTACHARYYA, S. S.; BHADRA, K.; KHUDA-BUKHSH, A. R. **Possible signaling cascades involved in attenuation of alloxan-induced oxidative stress and hyperglycemia in mice by ethanolic extract of Syzygium jambolanum: Drug-DNA interaction with calf thymus DNA as target.** European Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 44, p. 207–217, 2011.

SRIVASTANA, S.; CHANDRA, D**. Potenciais Farmacológicos De *Syzygium Cumini*: Uma Revisão.** Journal Of The Science Of Food Agriculture, v. 93, p. 2084–2093, 2013.

TIMBOLA, A. K.; SZPOGANICZ, B.; BRANCO, A.; MONACHE, F.; PIZZOLATTI, M. G. A new flavonoid from leaves of *Eugenia jambolana*. **Fitoterapia,** v. 73, p. 174-176, 2002.

VANOLLI, R.; AUGUSTINHO, T. G.; MATTOS, P. A.; MACHADO, M. S.; CECHINEL-FILHO, V.; MEYRE-SILVA, C. Isolamento e quantificação de escopoletina a partir das folhas de *Litchi chinensis*.**Sociedade Brasileira de Química** (SBQ), 2009.

CAPÍTULO 15

OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO PRELIMINAR DE SISTEMAS DISPERSOS CONTENDO ÓLEO DE *Cocos nucifera* L.

Data de aceite: 01/03/2021
Data de submissão: 05/01/2021

André Bernardo de Vasconcelos Reis
Drogasil S/A, Farmacêutico RT
http://lattes.cnpq.br/9350987653586899

Ewelyn Cintya Felipe dos Santos
Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Recife – Pernambuco
http://lattes.cnpq.br/8565163730705480
https://orcid.org/0000-0001-5199-3864

Janaina Carla Barbosa Machado
Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Recife – Pernambuco
http://lattes.cnpq.br/2470757374694050
https://orcid.org/0000-0002-0790-1325

Mágda Rhayanny Assunção Ferreira
Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Recife – Pernambuco
http://lattes.cnpq.br/4229043435720533
https://orcid.org/0000-0001-8668-6223

Luiz Alberto Lira Soares
Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Recife – Pernambuco
http://lattes.cnpq.br/4290808161139329
https://orcid.org/0000-0002-3142-6173

RESUMO: Sistemas dispersos são empregados em formas de dosagens de medicamentos para diversas vias de administração, para carrear substâncias com baixa solubilidade. A inclusão do óleo de *Cocos nucifera* L. (coco) para maximizar as propriedades desses sistemas vem sendo investigada por trazer benefícios a produção desses sistemas, principalmente pela presença de ácidos graxos de cadeia média em sua composição e por ser um produto de origem natural cuja espécie é abundante no Brasil. Assim, o objetivo desse trabalho foi preparar e avaliar a viabilidade de emulsões contendo óleo de *C. nucifera* através de diagrama de fases pseudoternário por inversão de fases e homogeneização por ultraturrax. Os sistemas foram preparados utilizando diferentes relações óleo de coco/tensoativo (Tween® 20/Span® 80), seguindo a relação 1:9 a 9:1, com 99 formulações obtidas ao final das titulações com água destilada. As formulações foram selecionadas a partir das regiões com fases bem definidas; sendo avaliadas macro e microscopicamente e submetidas a estudos de estabilidade preliminar, gelo-degelo e centrifugação. Dois sistemas foram selecionados, sendo classificados como emulsão líquida e creme, apresentando coloração branca com pH 6,27 e branco-amarelado com pH 6,41, respectivamente para emulsão líquida e creme. O tamanho das gotículas variou de 0,48 a 1,44 μm. As formulações foram resistentes ao ciclo de congelamento e descongelamento; entretanto, não suportaram o teste de centrifugação, apresentando separação de fases. Em conclusão, os resultados permitiram confirmar o uso do diagrama pseudoternário como estratégia

para triagem das formulações, sendo selecionadas formulações promissoras, com pH dentro da faixa aceitável à aplicação dermocosmética, de gotículas com tamanho uniforme. Por fim, a separação de fases resultante do estresse por centrifugação, indica que as formulações ainda precisam de ajustes para que apresentem resistência apropriada.
PALAVRAS - CHAVE: Diagrama de fases. Óleo de coco. Sistemas Dispersos. Tensoativos.

OBTAINING AND PRELIMINARY CHARACTERIZATION OF DISPERSED SYSTEMS CONTAINING OIL OF *Cocos nucifera* L.

ABSTRACT: Dispersed systems are used in medication dosage forms for various routes of administration, to carry substances with low solubility. The inclusion of *Cocos nucifera* L. (coconut) oil to maximize the properties of these systems has been investigated for bringing benefits to the production of these systems, mainly due to the presence of medium chain fatty acids in their composition and for being a product of natural origin whose species is abundant in Brazil. Thus, the objective of this work was to prepare and evaluate the viability of emulsions containing *C. nucifera* oil through a pseudo-ternary phase diagram by phase inversion and homogenization by ultraturrax. The systems were prepared using different ratios of coconut oil/surfactant (Tween® 20/Span® 80), following the ratio 1:9 to 9:1, with 99 formulations obtained at the end from titrations with distilled water. The formulations were selected from regions with well-defined phases; being evaluated macro and microscopically and submitted to preliminary stability, ice-thaw, and centrifugation studies. Two systems were selected, being classified as liquid and cream emulsion, with white color at pH 6.27 and yellowish white at pH 6.41, respectively for liquid and cream emulsion. The droplet size ranged from 0.48 to 1.44 μm. The formulations were resistant to the freeze and thaw cycle; however, they did not support the centrifugation test, with phase separation. In conclusion, the results allowed to confirm the use of the pseudo-ternary diagram as a strategy for screening the formulations, with promising formulations being selected, with pH within the acceptable range for dermocosmetic application, of uniformly sized droplets. Finally, the separation of phases resulting from stress by centrifugation, indicates that the formulations still need adjustments to present appropriate resistance.
KEYWORDS: Phases diagram. Coconut oil. Dispersed Systems. Surfactants.

1 I INTRODUÇÃO

Devido à grande dificuldade de absorção de algumas formulações farmacêuticas, sistemas dispersos têm sido desenvolvidos para melhorar esse parâmetro e a biodisponibilidade de alguns fármacos. Quando incorporado nesses tipos de sistemas, a molécula ativa permanece mais tempo no local de ação (DANTAS et al., 2015).

As vantagens da utilização de sistemas dispersos são diversas, entre elas, destacam-se a diminuição dos riscos de toxicidade e, como mencionado anteriormente, assegurar maior biodisponibilidade de moléculas ativas. Tais vantagens fazem com que estas formulações sejam consideradas as de escolha para a veiculação de substâncias lipofílicas.

A adição de óleos vegetais ou extratos vegetais em produtos de uso tópico, como cosméticos, acrescenta benefícios às preparações, pois acrescentam diferentes propriedades biológicas, decorrentes dos diversos metabólitos presentes nesses óleos ou extratos. Dentre essas atividades podemos citar: ação antioxidante, anti-inflamatória, fotoprotetora e antienvelhecimento, o que explica o uso dessas preparações na indústria cosmética (SILVA, 2014).

O óleo de coco é derivado da polpa do coco, o fruto do coqueiro (*Cocos nucifera* Linn), e apresenta diversas propriedades biológicas interessantes, sendo conhecido por conter uma forma de gordura insaturada que atua na prevenção de doenças cardiovasculares, da arteriosclerose e de acidente vascular cerebral. Sua composição se assemelha ao grupo de lipídeos que é encontrado no leite materno. Além disso, é capaz de fortalecer o sistema imunológico e possui a capacidade de proteger o corpo contra infecções bacterianas, virais e fúngicas (GIUSTINA, 2014).

O óleo de coco é composto por ácidos graxos e lipídeos e dessa forma apresenta elevada capacidade hidratante e nutritiva na pele muito ressecada, além de ser facilmente absorvido pela pele em suas camadas mais profundas. Adicionalmente, ele pode ser usado em dermatites, eczemas e erupções causadas por irritação ou ressecamento, e dessa forma pode ser aplicado por toda extensão da pele e cabelos (ALMEIDA et al., 2012).

2 I METODOLOGIA

2.1 Materiais

Os tensoativos (Tween® 20 e Span® 80) foram adquiridos de Sigma® (EUA); Óleo de *Cocos nucifera* foi adquirido no Mercado São José em Recife, Pernambuco.

2.2 Métodos

2.2.1 Obtenção do Diagrama Pseudoternário

O diagrama de fase pseudoternário foi construído a partir do método de Ultraturrax (T10, IKA®). A fase oleosa foi constituída de óleo de *Cocos nucifera* L. e Span® 80, e fase aquosa continha água destilada e Tween® 20. Os sistemas de dispersão foram preparados utilizando diferentes proporções óleo/tensoativo, seguindo a razão 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2 e 9:1, partindo de cada sistema de dispersão foram obtidas 9 formulações, empregando titulações crescentes com água destilada. O ciclo de obtenção foi realizado com 1 minuto sob agitação mecânica no ultraturrax e 3 minutos em banho de ultrassom (Unique®). O procedimento foi realizado duas vezes, com repouso de 5 minutos entre os ciclos, para realização de análise e caracterização visual (FERREIRA et al., 2010).

2.2.2 Obtenção e Avaliação das Formulações

Após obtenção do diagrama pseudoternário, foram selecionadas as regiões interessantes e de fases bem definidas para a obtenção de formulações contendo óleo de coco como fase oleosa.

As formulações foram preparadas através do método de inversão de fases, que consiste na dispersão dos tensoativos na fase aquosa (Tween 20®) e oleosa (Span 80®), separadamente, seguido do aquecimento de ambas as fases a 70 °C, em banho-maria (Lucadema®). Após aquecimento, as fases foram misturadas e homogeneizadas sob ação mecânica em ultraturrax por 10 minutos. Após a obtenção dos sistemas, suas características macroscópicas, microscópicas e de pH foram analisadas (FERREIRA et al., 2010).

A cor das emulsões e a variação da estabilidade (presença de creme, coalescência ou separação de fases) foram verificadas em três condições de armazenagem (Temperaturas: 4 °C, 25 °C e 40 °C). A formação de creme, quando observada, foi demonstrada pela mensuração do índice de cremagem (IC). O valor do IC foi obtido pela relação entre a camada de creme e a camada de emulsão encontrada em uma emulsão de acordo com a Equação 1 (FERREIRA et al., 2010; XAVIER JUNIOR et al., 2012): %IC = (CC/TC) x 100, onde, CC = Valor numérico da altura da camada de creme e CT = Valor numérico da altura total da emulsão.

A análise microscópica das formulações foi realizada através de microscópio óptico imediatamente após fabricação (Aultion®) na objetiva de 100x com auxílio de óleo de imersão e coloração com azul de metileno a 2% (p/v); e, 15 dias após armazenamento nas diferentes temperaturas em microscópio de luz polarizada (DM 750, Leica®), utilizando objetiva de 40x e coloração com azul de metileno a 2% (p/v). Adicionalmente, o diâmetro médio das gotículas foi calculado pelo método de Ferret, onde 500 gotículas foram contadas em microscópio óptico, em triplicata. Os valores foram convertidos para dimensão real das partículas (multiplicado por 1,6 para a objetiva de 40 x) e apresentados em gráficos de retenção e passagem.

A determinação do pH foi realizada através de pHmetro (Hanna Instruments®) pré calibrado em condições de temperatura ambiente 25 ± 2 °C.

2.2.3 Estabilidade Preliminar

Foram realizadas análises das características macroscópicas após submeter as emulsões a ciclos de congelamento (16h) e descongelamento (8h). Os ciclos foram repetidos seis vezes (XAVIER JUNIOR et al., 2012). E também foram avaliadas as características macroscópicas das formulações após submeter à centrifugação (Centrífuga de bancada digital, Edutec®) sob as rotações de 15,093, 26,832 e 41,925 g durante 15 min à temperatura ambiente (XAVIER JUNIOR et al., 2012).

3 | RESULTADOS

Com a mistura de óleo e água podem ser formados os mais variados tipos de sistemas dispersos, e, o uso tensoativos auxilia na estabilização dessas formulações. Diante disso, foram obtidas formulações com diferentes proporções de óleo, água e mix de tensoativos, utilizando critérios de identificação macroscópica da formulação obtida a partir da proporção pré-estabelecida de cada componente. Assim, cada sistema obtido foi classificado visualmente como: separação de fases, emulsão, creme e emulsão líquida; não sendo utilizados critérios para determinação do tipo de emulsão, em microemulsão ou nanoemulsão (Quadro 1).

Proporção O/T	Sistemas								
L1 →1:9	SF	SF	SF	CR	EM	EM	EL	EL	EL
L2 →2:8	EM	SF	CR	CR	CR	EL	EL	EL	EL
L3 →3:7	EM	CR	CR	CR	EL	EL	EL	EL	EL
L4 →4:6	EM	SF	CR	EL	EL	EL	EL	EL	EL
L5 →5:5	SF	SF	CR	EL	EL	EL	EL	EL	EL
L6 →6:4	SF	SF	CR	EL	EL	EL	EL	EL	EL
L7 →7:3	SF	SF	CR	EL	EL	EL	EL	EL	EL
L8 →8:2	SF	CR	CR	EL	EL	EL	EL	EL	EL
L9 →9:1	SF	CR	CR	EL	EL	EL	EL	EL	EL

O/T: Óleo/Tensoativo; CR: Creme; EL: Emulsão Líquida; EM: Emulsão Viscosa; SF: Separação de Fases.

Quadro 1: Principais sistemas observados nas diferentes proporções de construção do diagrama pseudoternário.

Os dados acima foram obtidos experimentalmente e usados para a confecção do diagrama de fases pseudoternário (Figura 1). No diagrama cada região corresponde a uma preparação diferente, e suas proporções foram avaliadas em porcentagem de óleo, água e tensoativo que foram usadas na sua produção, o que levou a confecção do gráfico e sua setorização em regiões, com auxílio do Software Origin®.

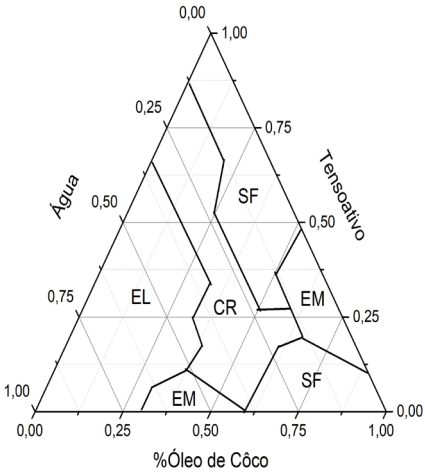


Figura 1: Diagrama de fases pseudoternário do óleo de coco.

Os sistemas que se mostraram visualmente mais viscosos e opacos são aqueles com viscosidade elevada, em que não foi possível visualizar escoamento livre da formulação, foram classificados como creme (CR). Foi observada a formação de um creme de cor amarelada e com pouca espuma devido a agitação proporcionada pelo equipamento; no entanto com a adição da porcentagem seguinte de água o creme se tornava menos espesso e mais claro em relação ao anterior. Isso se repetiu nas diversas formulações obtidas. Esse sistema ocupa a parte central do diagrama onde há um equilíbrio entre a porcentagem dos elementos que o compõem.

Os sistemas que se apresentaram homogêneos e com viscosidade média foram classificados como emulsões (EM), sendo opticamente translúcidos, de cor amarelada e com pouca espuma na parte superior.

Os sistemas mais líquidos se apresentaram homogêneos, de cor leitosa e com características de emulsionados, foram classificados como emulsão líquida (EL). Em alguns casos houve a formação de espuma, alguns apresentaram a aparência amarelada, enquanto outros tinham aparência mais leitosa e a presença de espuma na parte superior se mostrou mais presente nas emulsões menos diluídas.

Os sistemas que não apresentaram estabilidade logo após o processo de obtenção e titulação foram classificados como separação de fases (SF). Nesses casos foi evidenciada, uma fase superior translúcida e uma inferior de aspecto leitoso.

Segundo Tiburtino, a obtenção de sistemas pseudoternários depende do uso de tensoativos e cotensoativos, aumentando a estabilidade DO sistema, pois agem na interface das fases (TIBURTINO, 2015).

O Tween 20® é um tensoativo que tem elevado valor de EHL, isso o torna eficaz para

produção de emulsões óleo/água; já o Span 80® que possui valor de EHL baixo é bastante utilizado para obtenção de emulsões água/óleo. Tais tensoativos, foram utilizados para estabilizar o sistema, pois a adição de diferentes quantidades de água promovia a mudança do sistema, fazendo com que esses tensoativos fossem importantes tanto quando o sistema fosse água/óleo e quando mudasse para óleo/água.

Nos gráficos pseudoternários as regiões apresentaram-se bem definidas para as diferentes formulações obtidas. Além disso, a formação das emulsões foi verificada em regiões que apresentaram maior quantidade de tensoativos e quantidades intermediárias de óleo; com exceção da emulsão liquida, que devido a quantidade de água adicionada essa afinidade diminui, mas o uso do tensoativo Tween 20® garantiu que a emulsão com fases água/óleo fosse bem delimitada, embora fossem regiões pequenas.

Após a elaboração do diagrama pseudoternário foram escolhidos dois sistemas para um estudo de estabilidade preliminar. As formulações foram preparadas de acordo com as proporções que foram obtidas no diagrama, para obtenção de emulsão líquida (50% de água, 25% de óleo e 25% de tensoativos) e creme (37,5% de água, 50 de óleo e 12,5% de tensoativos). Dos sistemas obtidos foram retiradas alíquotas para a realização dos testes de cor, pH, centrifugação e estabilidade preliminar.

A realização do teste de pH em preparações dispersas promove um maior entendimento da integridade das gotículas presentes em cada fase da preparação. Isso mostra que a estabilidade da emulsão também depende do potencial de suas gotículas se manterem integras e sem maiores mudanças em seu diâmetro, de acordo com a mudança desse parâmetro.

Ariyaprakai et al. (2013) produziram emulsões utilizando leite de coco como fase oleosa e utilizaram dois tensoativos, o éster de sacarose ou Tween 60®. O estudo expôs as emulsões a diferentes valores de pH, e evidenciou que valores baixos de pH (≈ 4,0), indicava um aumento da floculação, o que poderia resultar em instabilidade e separação de fases, devido a perda da carga líquida das proteínas. Enquanto em outros valores de pH (≈ 6,0), a repulsão eletrostática fornecida por proteínas de coco foi suficiente para evitar a agregação de gotículas e não foi observada formação de creme. Na pesquisa de Raghavendra e Raghavarao (2011), quando o leite de coco é extraído o valor do pH é 6,0 e isso o torna estável; a redução desse pH para 3,0, prova a sua desestabilização, demonstrando que a sua estabilidade ideal é no pH em torno de 6,0.

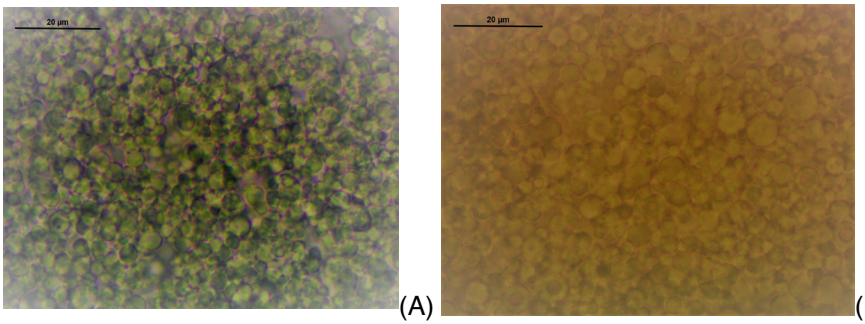
Tais resultados corroboram com os achados deste trabalho, uma vez que o pH observado para ambas as formulações fabricadas foram superiores a 6,0 (Tabela 1); e, tanto a emulsão líquida (F1) quanto o creme (F2) permaneceram sem formação de creme após o processo de fabricação e durante a estabilidade preliminar realizada.

Parâmetro	F1	F2
Cor	Branca	Branco-amarelada
pH	6,27	6,41
Centrifugação	Separação de fases em 15,093 g	
Diâmetro de gotícula (*μm*)	0,74 ± 0,0001	0,70 ± 0,0018

Tabela 1: Resultados da avaliação macroscópica, valor de pH e diâmetro de gotícula das formulações.

Fonte: Autoria própria.

Logo após a obtenção, ambos os sistemas foram analisados ao microscópio óptico, sem diluição e com auxílio de azul de metileno, e fotografados para medição do tamanho médio das gotículas (Figura 2).



(A) (B)

Figura 2: Fotografia correspondente a formulação 1 (A) e formulação e (B).

De acordo com os tamanhos evidenciados, 0,74 μm e 0,70 μm, para as formulações Emulsão Líquida (F1) e Creme (F2), é possível classificá-las como macroemulsões. Segundo Callender e colaboradores (2017), as macroemulsões apresentam tamanho de gotícula superiores a 0,40 μm. Os dados mostraram que os dois sistemas revelaram homogeneidade na distribuição das gotículas, sinais que denotam a estabilidade do sistema.

A alteração do tamanho das gotículas em uma emulsão pode demonstrar seu nível de estabilidade. Em uma preparação estável o diâmetro das gotículas é pequeno e com poucas variações, e a distribuição é uniforme. Logo, o aumento progressivo no tamanho pode mostrar instabilidade, como também a diminuição na agregação da emulsão, e esse aumento pode levar ao processo de separação de fases.

Ariyaprakai e colaboradores (2012) realizaram a medição do tamanho das gotículas de emulsões obtidas com leite de coco em objetiva com aumento de 100x. Os resultados obtidos mostraram que o aumento da concentração de tensoativos promoveu uma diminuição gradual da tensão na interface das emulsões, ou seja, promoveu uma estabilidade maior,

devido a diminuição de tensão. Entre os tensoativos utilizados, o éster de sacarose foi mais efetivo em estabilidade que o Tween 60®, mas não foi possível observar o efeito na diferença do tamanho das gotículas, pois com a mudança de temperatura realizada no estudo de estabilidade o diâmetro e agregação das gotículas também foi alterando.

Quando as formulações foram submetidas à condição de estresse, como o teste de centrifugação, foi observado que após a rotação de 15,093 g ocorreu a separação das fases, indicando uma menor agregação das gotículas e desestabilização do sistema. Durante a centrifugação é importante que a emulsão mantenha sua estabilidade, pois esse teste demonstra que os tensoativos promovem uma diminuição gradual da tensão na interface das emulsões. Entretanto quando esse efeito não acontece a preparação tende a separar as fases e ser desestabilizada.

Segundo Xavier-Júnior e colaboradores (2012) o estresse mecânico quando provocado, tem por finalidade elevar rapidamente a força gravitacional, aumentando a movimentação das partículas, possibilitando determinar a presença de sedimentação ou floculação, e induzir a separação das fases. A resistência à centrifugação de uma emulsão depende da diferença de densidade entre as fases oleosa e aquosa, e da resistência do filme interfacial.

O ciclo de congelamento-descongelamento é realizado durante os estudos de estabilidade preliminar e tem por objetivo empregar condições extremas de temperatura visando acelerar possíveis reações entre os componentes da formulação, observando o surgimento de sinais que possam mostrar as características específicas para cada tipo de formulação, buscando auxiliar o processo de triagem (XAVIER-JUNIOR et al., 2012).

Nesse estudo, as formulações contendo óleo de coco se mantiveram estáveis durante os sete ciclos de análise. Este tipo de comportamento é um indicativo de que elas serão capazes de manter suas características em possíveis condições de estresse tais como armazenamento.

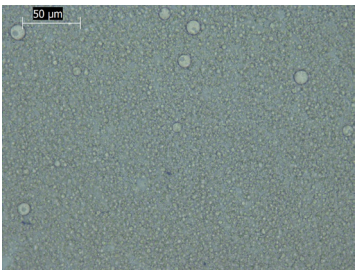
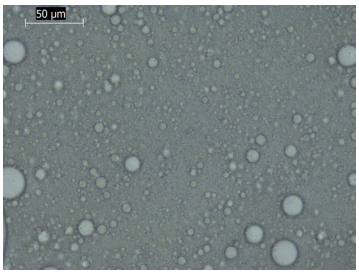
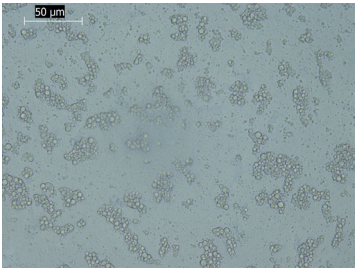
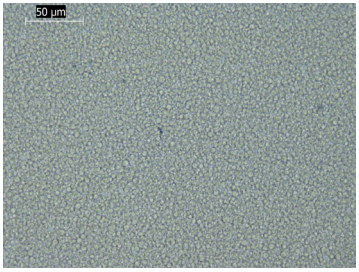
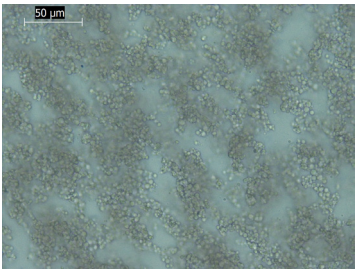
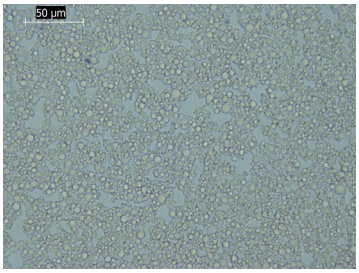
Os estudos de estabilidade preliminar são realizados para que se possa observar como uma formulação se comporta em diferentes condições de acondicionamento e para averiguar a degradação química e as mudanças físicas de determinada preparação. Os dados obtidos podem auxiliar a avaliar os efeitos em condições normais de longa duração e o impacto que essas exposições irão provocar.

Rocha e colaboradores (2018) obtiveram emulsões com óleo de coco e avaliaram os sistemas frente a diferentes condições de armazenamento, com temperaturas iguais a 7.5 °C, temperatura ambiente que variou de 25 a 30 °C e em 50 °C. A formulação que ficou armazenada à 7.5 °C demonstrou estabilidade e não separou as fases durante o processo, nem formação de creme por mudança da viscosidade e não apresentou mudança de coloração, seu processo durou 22 dias, prolongando ao máximo o tempo do teste. As formulações armazenadas à temperatura ambiente embora mantivessem as características organolépticas do óleo de coco, apresentaram separação de fases ao 5º dia. Após o 13º

dia, foi possível notar mudanças no odor e na coloração das preparações, sendo excluídas do estudo.

A emulsão líquida e o creme foram obtidos com óleo de coco nesse estudo, foram armazenadas em três diferentes temperaturas (4, 25 e 40 °C) durante 15 dias. Durante o período de avaliação as formulações se mantiveram estáveis a 4 °C e 25 °C, apresentando constância na cor e sem formação de creme. Na temperatura de 40 °C, não houve mudanças após o 1º dia, mas após sete dias ocorreu separação de fases.

Adicionalmente, estão presentes no quadro 2 as fotos da análise microscópica das gotículas realizada no 15° dia de armazenamento. É possível observar que na formulação F2, as gotículas encontram-se mais agregadas em todas as temperaturas, quando comparadas as gotículas da formulação F1, indicando que a emulsão líquida poderá apresentar sinais de instabilidade mais precocemente que a F2.

Temperatura	F1	F2
4 °C		
25 °C		
40 °C		

Quadro 2: Fotografias correspondentes a formulações 1 e 2 em temperaturas de 4, 25 e 40°C.

4 | CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos é possível concluir que o diagrama pseudoternário foi útil na obtenção de sistemas dispersos contendo óleo de *Cocos nucifera* como fase oleosa; e, que a obtenção de formulações pelo método de inversão de fases a partir de regiões geradas pelo diagrama, permitiu evidenciar características macro e microscópicas das formulações. Entretanto, estudos mais aprofundados devem ser realizados, como estabilidade a longo prazo e incorporação de novos ingredientes, que permitam melhorar as formulações.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, L. C. T. et al. Potencial antimicrobiano do óleo de coco no tratamento de feridas. **Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste**, Fortaleza, v. 13, n. 4, p.1-8, 2012.

ARIYAPRAKAI, S. et al. Interfacial and emulsifying properties of sucrose ester in coconut milk emulsions in comparison with Tween. **Food hidrocolloids,** v. 30, n. 1, p. 358-367, 2012.

CALLENDER, S. P. et al. Microemulsion utility in pharmaceuticals: Implications for multi-drug delivery. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 526, n. 1-2, p.425-442, jun. 2017.

DANTAS, M. G. B. et al. Development and Evaluation of Stability of a Gel Formulation Containing the Monoterpene Borneol. **The Scientific World Journal**, [s.l.], v. 2016, n. 1, p.1-4, abr. 2016.

GIUSTINA, A. D. **Efeito dos óleos de coco e cártamo na adiposidade abdominal e perfil lipídico de ratas realimentadas com frutose.** 2014. 71 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2014.

FERREIRA, M. R. A. et al. Development and Evaluation of Emulsions from *Carapa guianensis* (Andiroba) Oil. **Aaps Pharmscitech**, v. 11, n. 3, p.1383-1390, 2010.

ROCHA, J. P. et al. Desenvolvimento de emulsão de lipídios de coco Com alta densidade calórica (para pacientes com Fibrose cística). **Cadernos da escola de saúde,** Curitiba**,** v. 11. n. 1. P. 179–189, 2018.

SILVA, L. I.; SILVA, G. F.; ALBUQUERQUE, P. M. Desenvolvimento e avaliação de um fitocosmético utilizando extratos e óleo essencial de Aniba canelilla. In: **xx congresso brasileiro de engenharia química**, XX, 2014, Florianópolis. **Congresso.** Florianópolis: UFSC, 2014. p. 1 - 8.

TIBURTINO, G. L. et al. Obtenção de um diagrama pseudoternário utilizando tween 80 como tensoativo. **Anais do 5º Encontro Regional de Química & 4º Encontro Nacional de Química**, p. 1-9, 2015.

XAVIER JUNIOR, F H. **Emulsões de óleo de copaíba: determinação do equilíbrio hidrófilo-lipofilo critico (EHLc), propriedades e estabilidade físico-quimicas**. 2011. 67 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande Norte, Natal, 2011.

CAPÍTULO 16

NANOEMULSÃO CONTENDO ÓLEO DE *Melaleuca alternifolia* COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA PARA INFECÇÕES FÚNGICAS TÓPICAS

Data de aceite: 01/03/2021
Data de submissão: 04/01/2021

Bárbara Marmor Bachinski
Curso de Farmácia, Universidade Federal do Pampa
Uruguaiana - RS
http://lattes.cnpq.br/1558404234345965

Riciele Moreira de Morais
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Pampa
Uruguaiana - RS
http://lattes.cnpq.br/9394318576814235

Eduardo André Bender
Curso de Farmácia e Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas
Universidade Federal do Pampa
Uruguaiana - RS
http://lattes.cnpq.br/1814676097078820

Cheila Denise Ottonelli Stopiglia
Curso de Farmácia e Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas
Universidade Federal do Pampa
Uruguaiana - RS
http://lattes.cnpq.br/5400708933813339

Letícia Marques Colomé
Curso de Farmácia e Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas
Universidade Federal do Pampa
Uruguaiana - RS
http://lattes.cnpq.br/8800974824747213

RESUMO: A *Melaleuca alternifolia* tem como principal produto o óleo essencial (*TTO - tea tree oil*), o qual apresenta amplo espectro de atividade microbiológica e antifúngica. Nanoemulsões (NE) podem ser vantajosas para carrear ativos antifúngicos pois podem reverter a resistência em cepas fúngicas, promover a redução de doses e permitir a permeação cutânea de ativos. Assim, o objetivo deste trabalho foi desenvolver e caracterizar NE contendo TTO destinadas ao tratamento de infecções fúngicas tópicas, a exemplo das vulvovaginites. As NE contendo TTO foram preparadas pela técnica de emulsificação espontânea e caracterizadas em termos de diâmetro de partícula, distribuição granulométrica e pH. As NE apresentaram perfil de distribuição monomodal em escala nanométrica, com diâmetro médio de 149 nm e valor de polidispersão de 1,25. Estes valores indicam distribuição granulométrica estreita e tamanho adequado para a permeação cutânea. O valor de pH foi de 4,46, sendo considerado compatível com a via pretendida.

PALAVRAS - CHAVE: Nanoemulsão, óleo de melaleuca, infecção fúngica tópica

NANOEMULSION CONTAINING *Melaleuca alternifolia* OIL INTENDED FOR TOPICAL FUNGAL INFECTIONS

ABSTRACT: Melaleuca alternifolia's main product is essential oil (TTO - tea tree oil) which presents a broad spectrum of microbiological and antifungal activity. Nanoemulsions (NE) can be advantageous for the transportation of antifungals, as they can reverse resistance in fungal strains, promote dose reduction and

allow skin permeation. Thus, the objective of this work was to develop and characterize NE containing TTO for the treatment of topical fungal infections, such as vulvovaginitis. The TTO-NE were prepared by the spontaneous emulsification technique and characterized in terms of particle diameter, particle size distribution and pH. The NE presented a nanoscale monomodal distribution profile, with an average diameter of 149 nm and a polydispersion value of 1.25. These values indicate a narrow distribution of the particle size and adequate size for skin permeation. The pH value was 4.46, which is suitable for cutaneous administration.
KEYWORDS: Nanoemulsion, tea tree oil, topical fungal infection

Produtos naturais vêm sendo utilizados para o tratamento de infecções fúngicas tópicas, devido ao aumento de resistência dos microrganismos aos antifúngicos clássicos e consequente ineficácia clínica dos mesmos. As vulvovaginites, por exemplo, são causadas por leveduras e patógenos oportunistas frequentemente presentes nas superfícies mucosas que, quando em desequilíbrio populacional, provocam sintomas característicos como corrimento, dor e coceira. A Melaleuca alternifolia, popularmente conhecida como "árvore de chá", tem como principal produto o óleo essencial (TTO - tea tree oil), o qual é constituído por terpinen-4-ol, com amplo espectro de atividade microbiológica, bem como atividade antifúngica. Do ponto de vista farmacotécnico, dentre as estratégias que podem reverter a resistência em cepas fúngicas, promover a redução de doses, e permitir a permeação cutânea de ativos, destaca-se o uso das nanoemulsões (NE). Definidas como sistemas heterogêneos, as NE são compostas por um líquido (fase interna) disperso na forma de gotículas nanométricas em outro líquido (fase externa), sendo estabilizados pela presença de um agente emulsionante. Devido ao seu reduzido tamanho de partícula, NE caracterizam-se por alta adesão na pele, sendo capazes de melhorar a permeação dos ativos carreados. Assim, o objetivo deste trabalho foi desenvolver e caracterizar NE contendo TTO destinadas ao uso tópico. As NE contendo TTO foram preparadas pela técnica de emulsificação espontânea. O diâmetro de partícula foi determinado através da técnica de difratometria de laser em até 24 horas após a preparação das NE. O pH da formulação também foi determinado. As NE apresentaram perfil de distribuição monomodal em escala nanométrica, com diâmetro médio de 149 nm e valor de polidispersão de 1,25. Estes valores indicam distribuição granulométrica estreita e tamanho adequado para a permeação cutânea. O valor de pH foi de 4,46 sendo considerado compatível com a via pretendida. Avaliações futuras serão realizadas no tocante à atividade microbiológica das NE de TTO frente a microorganismos causadores de vulvovaginites.

REFERÊNCIAS

ÁLVARES, Cassiana Aparecida; SVIDZINSKI, Terezinha Inez Estivalet; CONSOLARO, Márcia Edilaine Lopes. Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n, 5, 2007.

DA SILVA, Lusinalva Leonardo; et al. Atividades terapêuticas do óleo essencial de melaleuca (Melaleuca alternifolia): Uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 6, p. 6011-6021, 2019.

PORTO, Alice Sperandio; DE ALMEIDA, Igor Vivian; VICENTINI, Verônica Elisa Pimenta. Nanoemulsões formuladas para uso tópico: estudo de síntese e toxicidade. **Revista Fitos**, 2019.

TAVARES, Guilherme Diniz. Avaliação físico-química e biológica de nanoemulsão contendo clotrimazol como alternativa terapêutica para o tratamento de candidíase vulvovaginal. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 2, n. 1, p. 60-68, 2020.

CAPÍTULO 17

SÍNTESE DA (Z)-5-(4-FLUORBENZILIDENO) TIAZOLIDINA-2,4-DIONA EM PROCESSO BATELADA E MICRORREATOR CAPILAR

Data de aceite: 01/03/2021

Data de submissão: 17/12/2020.

Paulo Victor Cuesta Calvo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo
São Paulo – SP
https://orcid.org/0000-0002-7774-7765 / http://lattes.cnpq.br/8833120625545987

Renan Rodrigues de Oliveira Silva
Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo
São Paulo – SP
https://orcid.org/0000-0003-1480-0714 / http://lattes.cnpq.br/4595465431340230

Wesley Ferreira Santos Porto
Faculdades Oswaldo Cruz
São Paulo – SP
http://lattes.cnpq.br/3735223287298537

Ricardo José Golz Júnior
Faculdades Oswaldo Cruz
São Paulo – SP
http://lattes.cnpq.br/7620330538242458

Mauri Sergio Alves Palma
Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo
São Paulo – SP
https://orcid.org/0000-0002-2805-4532 / http://lattes.cnpq.br/0590069862205624

RESUMO: A química em fluxo através da Tecnologia de Microrreatores (TMR) promove um processo de produção seguro e mais eficiente de fármacos e seus intermediários do que o processo usual em batelada. Esta tecnologia foi utilizada na síntese da (Z)-5-(4-fluorbenzilideno)tiazolidina-2,4-diona um dos intermediários da Rosiglitazona, fármaco utilizado no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2. Na melhor condição operacional no microrreator, foi obtido o rendimento de 92,7% a 120 ^{o}C. Um estudo cinético mostrou que a reação é de 2ª ordem e pela primeira vez foram determinados parâmetros termodinâmicos ΔG, ΔH e ΔS no estado de transição para esta reação pelo modelo de Eyring.

PALAVRAS - CHAVE: Microrreatores, Síntese Orgânica, Transposição de Processos, Glitazonas, Diabetes *mellitus*

SYNTHESIS OF (Z)-5-(4-FLUORBENZYLIDENE)THIAZOLIDINE-2,4-DIONE IN BATCH PROCESS AND CAPILLARY MICRO RECATOR

ABSTRACT: Flow chemistry through Micro Reactor Technology (MRT) promotes a safe and more efficient production process for drugs and their intermediates than the usual batch process. This technology was used in the synthesis of (Z)-5-(4-fluorbenzylidene)thiazolidine-2,4-dione, one of Rosiglitazone intermediates, a drug used in the treatment of type 2 diabetes *mellitus*. In the best operational condition in micro reactor, the yield of 92.7% at 120 ^{o}C was obtained. A kinetic study showed that the reaction is 2nd order and for the first time the thermodynamic parameters ΔG, ΔH and ΔS were determined in the transition state for this reaction by the Eyring model.

KEYWORDS: Micro Reactors, Organic Synthesis, Process Transposition, Glitazones, Diabetes *mellitus.*

1 I INTRODUÇÃO

A química verde é um assunto muito discutido nos dias atuais e é fundamentada por três pilares: (1) meio ambiente, (2) saúde e (3) segurança. Essa ideia implica na redução da geração de efluentes e na busca por maior eficiência no uso de recursos materiais e energéticos, evitando desperdícios (IVANKOVIĆ, 2017)materials, reactions and processes that are safer for human health and the environment. The processes of the Green Chemistry that have been developed to date include almost all areas of chemistry, including organic, inorganic, biochemistry, polymer, toxicology, environmental, physical, technological, etc. Through the several prevailing trends of the green program such as catalysis, biocatalysis and the use of alternative: renewable feedstock (biomass. Se for reduzida a quantidade de material necessário para a síntese de produtos e os solventes utilizados na reação, as possibilidades de tornar o processo mais sustentável e menos agressivo ao meio ambiente são grandes. A aplicação de microrreatores diminui a geração de resíduos, devido aos maiores rendimentos de produto e aumenta a segurança do processo, devido ao pequeno volume do meio reacional, diminuindo o risco de serem causados acidentes industriais de grande magnitude (SANTANA et al., 2016; YOSHIDA; TAKAHASHI; NAGAKI, 2013).

A Tecnologia de Microrreatores (TMR) apresenta inúmeras aplicações na indústria. Em comparação com o processo em batelada, os microrreatores têm a vantagem de apresentar maiores taxas de transferência de massa e de calor, devido à alta razão de área por volume e pequenos tempos médios de residência (VIEIRA et al., 2020). O processo em batelada apresenta gradientes de temperatura significativo e, usualmente, promove baixa seletividade da reação, características que são eliminadas com o uso de microrreatores. Outra vantagem da TMR é a automatização do processo e a sua monitoração para poder obter produtos de maior qualidade (MACHADO et al., 2014). A TMR atualmente não é aplicada na indústria químico-farmacêutica nacional, porém são inegáveis as vantagens e benefícios que possui. Os microrreatores de fluxo contínuo apresentam características que podem trazer grandes melhorias de processos, principalmente para as indústrias químico-farmacêuticas, pois utilizam menor inventário de reagentes, entretanto é possível atingir a mesma produção com o arranjo de vários microrreatores em paralelo (numbering-up) (CALVO et al., 2020). Outro fator importante a ser considerado é o fato de os estudos em bancada serem realizados com maior rapidez e precisão do que nos reatores batelada (WILES; WATTS, 2010).

A Diabetes é uma das maiores preocupações na área da saúde e muitos fatores levam esta doença a ter caráter epidêmico, tais como estilo de vida sedentário e aumento do consumo de alimentos industrializados, que é responsável por uma alimentação

inadequada (DARWISH et al., 2016; MAJI; SAMANTA, 2017). A diabetes mellitus do tipo 2 é um distúrbio metabólico crônico caracterizado pelo excesso de glicose no sangue devido à falta de secreção de insulina e também o aumento da resistência à insulina no corpo, causando altos níveis de glicose no sangue. A falta de insulina causa falhas no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas (AKHTAR et al., 2015; MISHRA; SACHAN; CHAWLA, 2015; ROY et al., 2013). As complicações em longo prazo da diabetes mellitus incluem a retinopatia, nefropatia e neuropatia. Além disso, ela está associada ao aumento do risco de doenças cardiovasculares (RICHTER et al., 2007). A Rosiglitazona é um dos agentes antiglicêmicos da classe das tiazolidinadionas utilizada no combate da diabetes mellitus tipo 2, que funciona como sensibilizador da insulina em seres humanos. Ligando-se ao receptor PPARγ em células de gorduras, a Rosiglitazona promove um controle glicêmico mais eficiente por tornar as células mais sensíveis à insulina, isso significa que com sua administração o corpo faz melhor uso da insulina que produz (CALVO et al., 2020). Devido a importância desta classe de fármacos, neste trabalho foi sintetizada a (Z)-5-(4-fluorbenzilideno)tiazolidina-2,4-diona, um intermediário da Rosiglitazona, em processo batelada e microrreator capilar.

2 I PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL

Para a síntese da (Z)-5-(4-fluorbenzilideno)tiazolidina-2,4-diona em processo batelada, foi determinada a concentração mais adequada de pirrolidina e foram testadas 5 concentrações (0,017 (0,25 eq.), 0,033 (0,50 eq.), 0,050 (0,75 eq.), 0,067 (1,0 eq.) e 0,083 M (1,25 eq.)). Outro estudo realizado foi a determinação do solvente mais adequado para a reação e foram testados 4 solventes: metanol, etanol n-propanol e n-butanol. Uma vez realizados os ensaios no processo batelada, foi feita a transposição para o processo em fluxo nos microrreatores. Para os ensaios em fluxo, foi testado o solvente que apresentou os melhores resultados no processo em batelada, nas temperaturas de 65, 78, 100, 120, 140 e 160 ºC. Quanto à pirrolidina, foram reproduzidas as mesmas concentrações utilizadas em batelada.

3 I MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Síntese em Processo Batelada

O procedimento experimental em processo batelada para a síntese do intermediário (Z)-5-(4-fluorbenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (Figura 1) foi adaptado segundo De Oliveira Silva et al. (2019), Jawale, Pratap e Mane (2012) e Pinheiro et al. (2018)an antidiabetic drug. This multistep route requires 4-fluoro benzaldehyde (4 e consiste na reação do 4-fluorbenzaldeído **(1)** com a Tiazolidina-2,4-diona **(2)**, conhecida como reação de *Knoevenagel*(DE OLIVEIRA SILVA et al., 2019; PINHEIRO et al., 2018).

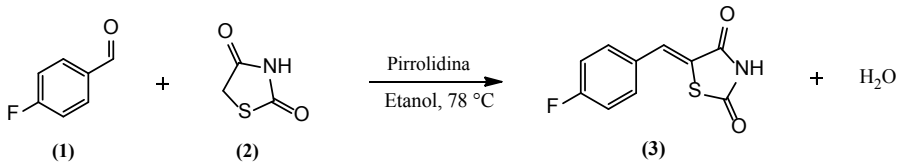


Figura 1 - Esquema de síntese do intermediário (Z)-5-(4-fluorbenzilideno)tiazolidina-2,4-diona **(3)**.

Em um balão de fundo redondo de três bocas de 125 mL, conectado a um condensador, sobre uma chapa aquecedora MR Hei-Tec (Heidolph, Alemanha), colocou-se 60 mL de etanol anidro, **(1)** (4 mmol; 1 eq.) e **(2)** (4 mmol; 1 eq.). Após a solução entrar em ebulição, foi adicionada a pirrolidina. A reação ficou sob refluxo durante 120 min, sendo realizadas amostragens para análise quantitativa nos instantes 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 30, 40, 60, 80 e 120 min. Após o final do ensaio, o meio reacional foi neutralizado com ácido acético glacial e a purificação foi realizada através de recristalização em etanol.

3.2 Síntese em Fluxo Contínuo no Microrreator Capilar

O setup para as reações em fluxo contínuo consistiu em um microrreator de vidro de borossilicato com volume de 1,0 mL, modelo Asia 2100146 (Syrris, Royston, UK) sendo alimentado continuamente por uma bomba de dois canais do tipo seringa e pistão (1,0 e 0.5 mL), e equipado a um aquecedor automático para controle de temperatura e um regulador de pressão. Inicialmente foram preparadas duas soluções, a solução 1, contendo **(2)** (4 mmol; 1 eq.), pirrolidina e 30 mL de etanol anidro e a solução 2, contendo **(1)** (4 mmol; 1 eq.) e 30 mL de etanol anidro. Em seguida, o meio reacional foi bombeado separadamente para o microrreator de 1,0 mL. Para este estudo foram testados os tempos médios de residência, (τ), de 1, 2, 4, 8, 12, 16 e 20 min. Para as reações em fluxo no microrreator foi aplicado o mesmo processo de purificação descrito acima.

3.3 Métodos Analíticos e Tratamento de Dados

A quantificação do reagente e produto foi determinado por HPLC-UV (*High Performance Liquid Chromatography*) e a caracterização do produto foi realizada com UHPLC-MS (*Ultra-High Performance Liquid Chromatography*). Para o tratamento de dados foi calculada a conversão do reagente limitante **(2)** e rendimento do produto **(3)** (HILL; ROOT, 2014), produção e produtividade média no microrreator, número de microrreatores equivalentes, taxa de intensificação, cinética e parâmetros termodinâmicos (ΔG, ΔH e ΔS) do estado de transição da reação (DE OLIVEIRA SILVA et al., 2019; PINHEIRO et al., 2018).

O cromatograma de caracterização do produto intermediário e as equações utilizadas no tratamento de dados estão apesentadas no Material Suplementar.

4 | RESULTADOS

Neste item, foi adotada a nomenclatura 2R1 para se referir ao produto intermediário (Z)-5-(4-fluorbenzilideno)tiazolidina-2,4-diona.

4.1 Síntese da (Z)-5-(4-Fluorbenzilideno)Tiazolidina-2,4-Diona em Processo Batelada

4.1.1 Estudo da concentração de pirrolidina

Seguindo o planejamento experimental apresentado no item 2, no processo batelada foram testadas 5 concentraçãoes de pirrolidina (0,017, 0,033, 0,050, 0,067 e 0,083 M) nos solventes metanol, etanol, n-propanol e n-butanol, nas respectivas temperaturas normais de ebulição (*Teb*) de 65, 78, 98 e 118 ºC. A Tabela 1 destaca os principais resultados de rendimento e tempo de reação na síntese de 2R1 para as concentrações de pirrolidina testadas.

	Solvente							
	Metanol (65 ºC)		**Etanol (78 ºC)**		**n-Propanol (98 ºC)**		**n-Butanol (118 ºC)**	
$C_{pirrolidina}$	***Yp* (%)**	$t_{(min)}$	***Yp* (%)**	$t_{(min)}$	***Yp* (%)**	$t_{(min)}$	***Yp* (%)**	$t_{(min)}$
0,017 M	43,5 ± 1,5	120	63,2 ± 2,3	120	68,3 ± 0	120	47,0 ± 0	120
0,033 M	62,5 ± 5,1	120	78,0 ± 3,5	60	69,8 ± 3,3	120	48,6 ± 4,1	60
0,050 M	77,2 ± 1,9	120	70,0 ± 2,9	120	79,9 ± 1,4	120	52,8 ± 4,6	80
0,067 M	92,3 ± 3,5	60	91,1 ± 0	120	72,2 ± 0,3	60	42,0 ± 3,0	40
0,083 M	79,3 ± 0	120	88,4 ± 2,5	30	73,8 ± 0,2	30	46,2 ± 0,5	40

Tabela 1 - Rendimento do produto 2R1 (*Yp*) em processo batelada. *Cpirrolidina* = concentração de pirrolidina; Solventes = metanol (65 ºC), etanol (78 ºC), n-propanol (98 ºC) e n-butanol (118 ºC). *t* = tempo de reação.

Os resultados apresentados na Tabela 1 mostram que nos solventes testados, foram obtidos os maiores rendimentos de 2R1 para as concentrações de pirrolidina de 0,050 e 0,067 M. Nos solventes metanol e etanol, e concentração de pirrolidina de 0,067 M, foi possível obter respectivamente, 92,3 ± 3,5% e 91,1 ± 0% de rendimento do produto. Para os solventes n-propanol e n-butanol e concentração de pirrolidina de 0,050 M foram obtidos os rendimentos de 79,9 ± 1,4% e 52,8 ± 4,6%, respectivamente. Vale ressaltar que para o solvente n-butanol, concentrações de pirrolidina superiores a 0,050 M podem favorecer reações consecutivas de degradação do produto. Desta maneira, a faixa ótima de concentração de pirrolidina está entre 0,050 e 0,067 M.

4.1.2 Determinação do solvente mais adequado

Para determinação do solvente mais adequado, foram realizados ensaios nos solventes metanol, etanol, n-propanol e n-butanol. As temperaturas do meio reacional testadas foram de 65, 78 e 98 ºC e foi fixada a concentração de pirrolidina de 0,050 M. A Tabela 2 destaca os principais resultados de 2R1 obtidos na determinação do solvente mais adequado.

	Solvente							
	Metanol		**Etanol**		**n-Propanol**		**n-Butanol**	
***T* (ºC)**	***Yp* (%)**	$t_{(min)}$	***Yp* (%)**	$t_{(min)}$	***Yp* (%)**	$t_{(min)}$	***Yp* (%)**	$t_{(min)}$
65	77,2 ± 1,9	120	79,3 ± 0,07	120	69,6 ± 1,8	120	32,1 ± 2,4	120
78	-	-	70,0 ± 2,9	120	80,0 ± 0,2	120	39,2 ± 0,1	120
98	-	-	-	-	79,9 ± 1,4	120	54,4 ± 1,6	120

Tabela 2 - Rendimento do produto 2R1 (*Yp*) em processo batelada. *T* = temperatura; Solventes: metanol, etanol, n-propanol e n-butanol; *t* = tempo de reação no processo batelada; *Cpirrolidina* = 0,050 M.

Os resultados apresentados na Tabela 2 mostram que nas reações realizadas com concentração fixa de pirrolidina de 0,050 M e temperaturas de 65, 78 e 98 ºC, o etanol se mostrou o mais eficaz para a reação em estudo na temperatura de 65 ºC, temperatura que foi possível realizar a comparação entre todos os solventes. A reação empregando o solvente etanol apresentou o rendimento de 2R1 de 79,3 ± 0,07%, seguido pelo metanol (77,2 ± 1,9%), n-propanol (69,6 ± 1,8%) e n-butanol (32,1 ± 2,4%). Para as temperaturas de 78 e 98 ºC o solvente n-propanol se mostrou mais eficaz, com rendimentos de 80,0 ± 0,2% e 79,9 ± 1,4%, respectivamente, seguido pelo etanol (70,0 ± 2,9%) e pelo n-butanol (39,2 ± 0,1% e 54,4 ± 1,6%). Desta forma, os solventes mais adequados para esta reação são o etanol e o n-propanol, devido ao elevado rendimento em temperaturas abaixo do ponto de ebulição. Porém, um fator determinante é que o etanol é de fácil aquisição, é considerado um solvente verde, de baixa toxicidade e produção sustentável. Assim, o solvente etanol foi escolhido para a continuidade dos estudos no microrreator.

4.2 Síntese da (Z)-5-(4-Fluorbenzilideno)Tiazolidina-2,4-Diona em Fluxo Contínuo

Para a síntese em fluxo em microrreatores, foram realizados ensaios empregando etanol como solvente e pirrolidina como catalisador. Neste estudo, foi verificada a influência da temperatura (65, 78, 100, 120, 140 e 160 ºC), concentração de pirrolidina (0,017, 0,033, 0,050 e 0,067 M) e tempo médio de residência (1 a 20 min) no rendimento de 2R1.

Após a realização dos ensaios em fluxo em microrreatores, foi observado que na temperatura de 120 ºC foram obtidos os maiores valores de rendimento. Desta forma, a Tabela 3 apresenta os valores de rendimento do produto em etanol, nas concentrações de

pirrolidina de 0,017, 0,033, 0,050, 0,067 M, para a temperatura de 120 ºC em fluxo contínuo e 78 ºC no processo batelada, em 20 min de tempo médio de residência (***τ***) nos ensaios em fluxo, que equivale ao tempo de reação (*t*) no processo em batelada.

		***t* = *τ* = 20 min**	
	Batelada (78 ºC)	**Fluxo Contínuo (78 ºC)**	**Fluxo Contínuo (120 ºC)**
$C_{pirrolidina}$	***Yp* (%)**	***Yp* (%)**	***Yp* (%)**
0,017 M	38,3 ± 2,5	39,6 ± 1,7	51,0 ± 2,8
0,033 M	66,8 ± 0,8	58,8 ± 1,5	71,2 ± 0
0,050 M	46,1 ± 0,8	73,6 ± 2,2	92,7 ± 0
0,067 M	77,2 ± 5,0	72,0 ± 0,2	83,8 ± 0,3

Tabela 3 - Rendimento do produto 2R1 (*Yp*) em fluxo (120 ºC) e em processo batelada (78 ºC). *Cpirrolidina* = concentração molar de pirrolidina; solvente = etanol; *t* = tempo de reação no processo batelada = 20 min; *τ* = tempo médio de residência em fluxo contínuo = 20 min; C_{TZD} = 0,067 M; $C_{4\text{-}fluorbenzaldeído}$ = 0,067 M.

A comparação dos resultados de rendimento obtidos no processo batelada e em fluxo contínuo em microrreatores apresentados na Tabela 3, mostra que para a mesma temperatura de reação, 78 ºC, para todas as concentrações de pirrolidina testadas, com exceção 0,050 M, a utilização da TMR proporcionou comportamento semelhante ao reator batelada e com o aumento de temperatura a utilização desta tecnologia foi benéfica ao processo, sendo possível obter até 92,7% de rendimento de 2R1 em tempo médio de residência de 20 min e 120 ºC, o dobro do obtido no processo batelada (46,1%) para o mesmo tempo de reação a 78º C. O aumento de rendimento no microrreator à 120 ºC ocorre pelo fato de a reação ser rápida e controlada principalmente pela cinética, com tempos de meia vida ($t_{1/2}$) de 1-7 min, ao contrário do reator batelada onde a reação é lenta, com $t_{1/2}$ de 8-40 min, indicando que a reação pode ser favorecida com a transposição para processos contínuos (ROBERGE et al., 2005). Quanto ao tempo de reação, com a utilização TMR é possível reduzir o tempo de reação de 120 min para 20 min, ou seja, redução de seis vezes. Outras vantagens do microrreator são a obtenção do produto com maior pureza e seletividade em tempos de reação menores e a possibilidade de aquecimento do meio reacional à temperaturas maiores do que as de ebulição normal do solvente, o que é obtido com maior facilidade e de maneira mais segura do que em processos batelada, sendo esta sua principal característica.

4.3 Número de Microrreatores Equivalentes

Outro parâmetro utilizado na comparação entre o processo batelada e em fluxo nos microrreatores é o número de microrreatores equivalentes (*NºMR*) descrito pela Eq. S.5 do material suplementar. Este parâmetro é de suma importância para a ampliação

da produção para escala industrial. O cálculo deste parâmetro leva em consideração a produção média obtida em ambos os processos, descrita pelas Eq. S.1 e S.2 do material suplementar. A Figura 2 apresenta os resultados da influência de τ na taxa de produção média nos microrreatores e no número de microrreatores equivalentes operando à 120 ºC e concentração de pirrolidina de 0,050 M para se obter a mesma produção média de um reator batelada operando a 78 ºC e tempo de reação de 120 min.

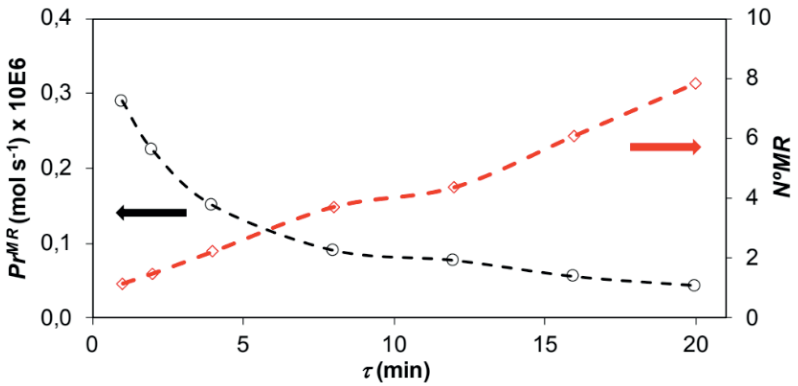


Figura 2 - Efeito do tempo médio de residência (τ) na produção média (Pr^{MR}, ○) e número de microrreatores equivalentes (*NºMR*, ◇) (V_{MR} = 1,0 mL, T = 120 ºC) do produto 2R1 necessários para atingir a mesma taxa de produção média (3,33 x 10^{-7} mol s^{-1}) de um reator batelada (V_R = 60 mL, T = 78 ºC e t = 120 min). C_{TZD} = 0,067 M, $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}}$ = 0,067 M, *Cpirrolidina* = 0,050 M, Concentração total = 0,184 M. Solvente: etanol.

Os resultados apresentados na Figura 2 mostram que para a síntese no microrreator a 120 ºC a taxa de produção média diminui de 0,28 x 10^{-6} para 0,04 x 10^{-6} mol s^{-1} com o aumento do tempo médio de residência de 1 para 20 min, respectivamente. A taxa de produção média é maior para tempos de residência menores devido às maiores vazões nesta condição.

Quanto ao número de microrreatores equivalentes, foi observado o oposto. Para altas taxas de produção média, é necessário um menor número de microrreatores em paralelo para equivaler a um processo batelada, ou seja, com a diminuição da produção média, é necessário um maior número de microrreatores para compensar essa queda de produção. Para as reações em fluxo nos microrreatores a 120 ºC foi observado o mesmo comportamento. Para os tempos médios de residência de 1 e 20 min são necessários cerca de 2 e 8 microrreatores de 1,0 mL, respectivamente, para se atingir a mesma taxa de produção média de um reator batelada de 60 mL.

Desta forma, para a produção industrial de 2R1 são recomendados τ entre 1 e 20 min, temperatura de 120 ºC e concentração de pirrolidina de 0,050 M. Nesta condição

8 microrreatores associados em paralelo podem produzir o equivalente a 1 batelada, tornando promissora a utilização desta tecnologia, diminuindo o tempo de reação de 120 min (batelada) para 20 min (microrreator) e obtendo o produto final com a mesma eficiência.

4.4 Produtividade Média e Taxa de Intensificação

A produtividade média ($Prdt^{MR}$) no microrreator, Eq. S.4 do material suplementar, e a taxa de intensificação (*TI*), Eq. S.6 do material suplementar, são parâmetros utilizados na comparação entre o processo batelada e o processo em fluxo. A Figura 3 apresenta os resultados da influência de τ na produtividade média e taxa de intensificação com a utilização do microrreator de 1,0 mL a 120 ºC e concentração de pirrolidina de 0,050 M para se obter a mesma produtividade média de um reator batelada de 60 mL a 78 ºC e tempo de reação de 120 min.

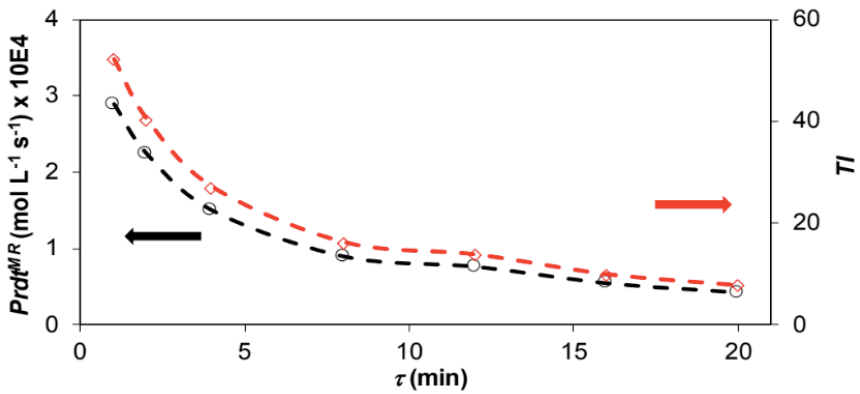


Figura 3 - Efeito do tempo médio de residência (τ) na produtividade média ($Prdt^{MR}$, ○) e taxa de intensificação no microrreator (*TI*, ◇), necessários para atingir a mesma produtividade média de um reator batelada. Condições no microrreator: C_{TZD} = 0,067 M, $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}}$ = 0,067 M, *Cpirrolidina* = 0,050 M, solvente etanol, *T* = 120 ºC e V_{MR} = 1,0 mL. Condições no processo batelada: C_{TZD} = 0,067 M, $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}}$ = 0,067 M, *Cpirrolidina* = 0,050 M, Concentração total = 0,184 M, Solvente etanol, *T* = 78 ºC, $t_{reação}$ = 2 h, *Yp* = 70,0%, produtividade média no processo batelada, $Prdt^{batch}$ = 5,55 x 10^{-6} mol L^{-1} s^{-1}, V_R = 60 mL.

Os resultados apresentados na Figura 3 mostram que para a síntese no microrreator a 120 ºC, a produtividade média diminui de 2,89 x 10^{-4} para 0,42 x 10^{-4} mol L^{-1} s^{-1} com o aumento do tempo médio de residência de 1 para 20 min. Quanto à taxa de intensificação no microrreator, foi observado o mesmo comportamento, este parâmetro diminuiu de 52 para 8 com o aumento de τ de 1 para 20 min. Isto significa que para tempos de residência pequenos, um único microrreator de 1,0 mL é capaz de produzir a 120 ºC 52 vezes mais de produto 2R1 do que um reator batelada de 1,0 mL à 78 ºC com a mesma composição e concentração total de um reator batelada.

4.5 Cinética e Parâmetros Termodinâmicos

Para a determinação da cinética da reação de síntese de 2R1, o modelo cinético de segunda ordem global foi o mais adequado para a determinação das constantes da taxa de reação, *k*, e o modelo de Arrhenius foi utilizado na determinação da energia de ativação da reação (*Ea*). Os parâmetros termodinâmicos no *TS*, variação de entalpia ($\Delta H^{\ddagger}$), o produto da temperatura e entropia ($T\Delta S^{\ddagger}$) e a energia livre de Gibbs ($\Delta G^{\ddagger}$) foram determinadas através do modelo de Eyring. Os resultados de cinética e de parâmetros termodinâmicos para esta reação estão mostrados na Tabela 4.

Modelo	Parâmetro	Temperatura (ºC)					
		65	78	100	120	140	160
Experimental	k x 10^2 [M^{-1} s^{-1}]	0,59	3,23	4,05	6,95	7,35	7,96
	k x 10^2 [M^{-1} s^{-1}]		1,27[d)]				
	Ea[a)] [kJ mol^{-1}]			28,50			
Experimental	$\Delta H^{\ddagger}$[b)] [kJ mol^{-1}]			25,33			
Eyring	$T\Delta S^{\ddagger}$[b)] [kJ mol^{-1}]	-66,36	-68,91	-73,23	-77,15	-81,08	-85,04
TS	$\Delta G^{\ddagger}$[c)] [kJ mol^{-1}]	91,68	94,24	98,56	102,48	106,41	110,37

a) Valores estimados através do modelo de Arrhenius; b) Valores estimados através do modelo de Eyring; c) Valores estimados pela equação de Gibbs-Helmholtz ($\Delta G^{\ddagger} = \Delta H^{\ddagger} - T\Delta S^{\ddagger}$); d) Valores estimados no processo batelada.

Tabela 4 – Constante da taxa de reação de segunda ordem (*k*) no processo batelada e em fluxo. Energia de ativação (*Ea*) estimada através do modelo de Arrhenius; entalpia ($\Delta H^{\ddagger}$), variação da energia livre de Gibbs ($\Delta G^{\ddagger}$) e produto da temperatura com a variação de entropia ($T\Delta S^{\ddagger}$) estimados para o *TS* através do modelo de Eyring; Solvente = etanol, *Cpirrolidina* = 0,050 M, C_{TZD}= 0,067 M, $C_{4\text{-fluorbenzaldeído}}$ = 0,067 M.

A Tabela 4 mostra que a constante da taxa da reação no processo batelada (1,27 x 10^{-2} M^{-1} s^{-1}) tem valor inferior ao obtido no microrreator para a mesma temperatura de 78 ºC (3,23 x 10^{-2} M^{-1} s^{-1}). Esta observação confirma os resultados experimentais de que o melhor desempenho é obtido com o uso dos microrreatores. O fato de a reação ser rápida, com tempo de meia vida, $t_{1/2}$, de 2 min em fluxo contínuo, significa que é controlada principalmente pela cinética (ROBERGE et al., 2005). A constante da taxa da reação cresce com a temperatura, sendo 5,5, 6,9, 11,8, 12,5 e 13,5 vezes maior nas temperaturas respectivas de 78, 100, 120, 140 e 160 ºC do que a 65 ºC. Este aumento significativo da constante da taxa com a temperatura pode ser explicado através da energia de ativação, visto que a sensibilidade à temperatura cresce com o aumento de *Ea*, como mostra a equação de Arrhenius, $k = ko \exp(-Ea/RT)$.

A energia livre de Gibbs no estado de transição, $\Delta G^{\ddagger}$, cresce com a temperatura,

de acordo com o modelo de Eyring, sugerindo que a reação é sensível à variação da temperatura e que a constante de equilíbrio do complexo ativado ($K^{\ddagger} = e^{-\Delta G^{\ddagger}/RT}$) tende a diminuir. Considerando que $\Delta G^{\ddagger}$ possui contribuição entalpica e entrópica e que no estado de transição a entalpia é constante, sugere-se que o aumento nos valores da energia livre de Gibbs está relacionado diretamente com a variação dos valores de $T\Delta S^{\ddagger}$. A obtenção de valores negativos de $T\Delta S^{\ddagger}$, indicam que a entropia dos produtos é menor que a dos reagentes, confirmando que a reação de síntese de 2R1 é bimolecular e termodinamicamente favorável.

5 I CONCLUSÕES

Através da síntese do produto intermediário da Rosiglitazona, (z)-5-(4-fluorbenzilideno)tiazolidina-2,4-diona (2R1), no processo batelada, foi verificado que a faixa de concentração ótima de pirrolidina foi de 0,050 a 0,067 M, com rendimentos variando entre 80 e 92%, aproximadamente. Em relação ao estudo de solvente, o etanol é o solvente mais indicado, pois, possui fácil aquisição, é considerado um solvente verde, de baixa toxicidade e produção sustentável. Nas reações em fluxo a 120 ºC e concentração de pirrolidina de 0,050 M, e tempo médio de residência, τ, 20 min foi obtido o rendimento de 92,7 ± 0%. O maior rendimento (92,7%) foi obtido no processo em fluxo à 120 ºC, enquanto que, para as mesmas condições (etanol, tempo de reação de 20 min, *Cpirrolidina* = 0,050 M) o rendimento no processo batelada foi de 46,1%, 2 vezes menor, à 78 ºC. Para tempos de residência de até 20 min, apenas oito microrreatores em paralelo seriam capazes de produzir o equivalente a um reator batelada nas condições estudadas. O estudo cinético indicou que o modelo que melhor descreve a reação é o de segunda ordem global. Os cálculos realizados através do modelo de Eyring mostraram que nas condições testadas a reação de síntese de 2R1 é bimolecular e termodinamicamente viável.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo auxílio financeiro através dos processos 2017/12830-9, 2018/26717-2, 2018/0148-5 e 2019/11710-5.

REFERÊNCIAS

AKHTAR, T. et al. World Journal of Pharmaceutical Research. **World Journal of Pharmaceutical Research**, v. 4, n. 1, p. 1231–1243, 2015.

CALVO, P. V. C. et al. Flow synthesis of 2-[methyl(pyridin-2-yl)amino]ethanol: An experimental and computational study. **Chemical Engineering & Technology**, n. 00, p. 1–9, 2 dez. 2020.

DARWISH, K. M. et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel thiazolidinediones as PPAR3/FFAR1 dual agonists. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 109, p. 157–172, 2016.

DE OLIVEIRA SILVA, R. R. et al. Flow Synthesis of a Thiazolidine Drug Intermediate in Capillary Microreactors. **Chemical Engineering and Technology**, v. 42, n. 2, p. 465–473, 2019.

HILL, C. .; ROOT, T. . **An introduction to chemical engineering kinetics & reactor design**. United State of America: John Wiley & Sons, 2014.

IVANKOVIĆ, A. Review of 12 Principles of Green Chemistry in Practice. **International Journal of Sustainable and Green Energy**, v. 6, n. 3, p. 39, 2017.

JAWALE, D. V.; PRATAP, U. R.; MANE, R. A. An alternative synthetic route for an antidiabetic drug, rosiglitazone. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 2, p. 924–928, 2012.

MACHADO, A. H. L. et al. Microreactors: New opportunities in chemical synthesis. **Revista Virtual de Quimica**, v. 6, n. 4, p. 1076–1085, 2014.

MAJI, D.; SAMANTA, S. Novel thiazolidinedione-5-acetic-acid-peptide hybrid derivatives as potent antidiabetic and cardioprotective agents. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 88, p. 1163–1172, 2017.

MISHRA, G.; SACHAN, N.; CHAWLA, P. Synthesis and Evaluation of Thiazolidinedione-Coumarin Adducts as Antidiabetic, Anti-Inflammatory and Antioxidant Agents. **Letters in Organic Chemistry**, v. 12, n. 6, p. 429–455, 2015.

PINHEIRO, D. DA S. et al. Microreactor Technology as a Tool for the Synthesis of a Glitazone Drug Intermediate. **Chemical Engineering and Technology**, v. 41, n. 9, p. 1800–1807, 2018.

RICHTER, B. et al. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2007.

ROBERGE, D. M. et al. Microreactor technology: A revolution for the fine chemical and pharmaceutical industries? **Chemical Engineering and Technology**, v. 28, n. 3, p. 318–323, 2005.

ROY, A. et al. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies of 5-[4-(substituted) benzylidene or benzyl] thiazolidine-2,4-dione with oral antihyperglycemic activity. **International Journal of PharmTech Research**, v. 5, n. 4, p. 1882–1895, 2013.

SANTANA, H. S. et al. Transesterification reaction of sunflower oil and ethanol for biodiesel synthesis in microchannel reactor: Experimental and simulation studies. **Chemical Engineering Journal**, v. 302, p. 752–762, 2016.

VIEIRA, R. et al. Evaluation of Reaction Between 2 , 4-Thiazolidinedione and P-Methoxybenzaldehyde in Microreactors for Production of Drugs for Treatment of Diabetes Mellitus Type 2. n. 2, 2020.

WILES, C.; WATTS, P. The scale-up of organic synthesis using micro reactors. **Chimica Oggi**, v. 28, n. 3, p. 3–5, 2010.

YOSHIDA, J. I.; TAKAHASHI, Y.; NAGAKI, A. Flash chemistry: Flow chemistry that cannot be done in batch. **Chemical Communications**, v. 49, n. 85, p. 9896–9904, 2013.

MATERIAL SUPLEMENTAR

M1. CARACTERIZAÇÃO DA (Z)-5-(4-FLUORBENZILIDENO)TIAZOLIDINA-2,4-DIONA

A Figura S.1 apresenta o espectro de massa obtido para o produto intermediário 2R1.

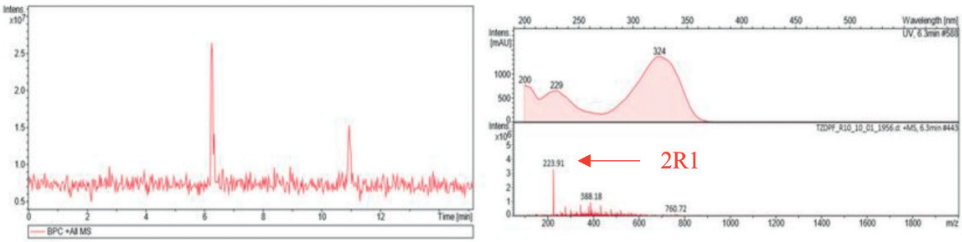


Figura S.**1 -** Espectro de UHPLC-MS para o produto (**z)-5-(4-fluorbenzilideno)tiazolidina-2,4-diona**. Massa molar = 223 g mol^{-1}. (*m/z*) = 223,91 (M+1).

M.2 TRATAMENTO DE DADOS

M.2.1 Produção média

A produção média no processo batelada e em fluxo no microrreator são calculadas pelas eq. (S.1) e (S.2):

$$Pr^{Batch} = \frac{C_{Final\,x}\,V_R}{t_{Batch}} \qquad \text{(S.1)}$$

Onde: C_{Final} = Concentração de produto no final do batelada (mol L^{-1}), V_R = Volume do reator batelada (L) e t_{Batch} = Tempo da batelada (s).

$$Pr^{MR} = Q_{Total\,x}\,C_{exit} \qquad \text{(S.2)}$$

Onde: Q_{total} = Vazão total no microrreator (L s^{-1}) e C_{exit} = Concentração do produto na saída do produto (mol L^{-1}).

M.2.2 Produtividade média

A produtividade média no processo batelada e em fluxo no microrreator são calculadas pelas eq. (S.3) e (S.4):

$$Prdt^{Batch} = \frac{Pr^{Batch}}{V_R} \quad (S.3)$$

$$Prdt^{MR} = \frac{Pr^{MR}}{V_{MR}} \quad (S.4)$$

Onde: Pr^{batch} = produção média no batelada (mol s^{-1}), Pr^{MR} = produção média no microrreator (mol s^{-1}), V_R = Volume do reator batelada (L) e V_{MR} = Volume do microrreator (L).

M.2.3 Número de microrreatores equivalentes (N°MR)

O cálculo de número de microrreatores equivalentes (*N°MR*), apresentado na eq. (S.5), é a razão entre a produção média no processo batelada após a formação total de produto pela produção média no microrreator em fluxo contínuo. Este cálculo serve para estimar quantos microrreatores em paralelo é necessário para produzir a mesma quantidade de produto que é produzida no reator batelada, no tempo desta batelada.

$$N°MR = \frac{Pr^{Batch}}{Pr^{MR}} \quad (S.5)$$

Onde: *N°MR* = Número de microrreatores equivalentes, Pr^{Batch} = Produção média no processo batelada (mol s^{-1}) e Pr^{MR} = Produção média no microrreator (mol s^{-1}).

M.2.4 Taxa de intensificação

Nós definimos a Taxa de Intensificação, *TI*, como a relação entre a produtividade no processo em fluxo no microrreator pela produtividade no processo batelada, calculada pela eq. (S.6):

$$TI = \frac{Prdt^{MR}}{Prdt^{Batch}} \quad (S.6)$$

Onde: $Prdt^{MR}$ = produtividade média no microrreator (mol L^{-1} s^{-1}) e $Prdt^{Batch}$ = produtividade média no batelada (mol L^{-1} s^{-1}).

CAPÍTULO 18

DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES DE *Cecropia glaziovii* E ILEX PARAGUARIENSIS PARA CICATRIZAÇÃO TECIDUAL

Data de aceite: 01/03/2021
Data de submissão: 04/12/2020

Andressa Panegalli Hosni
Universidade Estadual do Centro Oeste – UNICENTRO. Mestranda do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas Guarapuava – PR.
http://lattes.cnpq.br/0729686687578360

Andressa Leticia Miri
Universidade Estadual de Londrina – UEL Mestranda do Programa de Pós Graduação em Ciência da Reabilitação. Londrina – PR
http://lattes.cnpq.br/2974072513274933

Ana Carolina Dorigoni Bini
Universidade Estadual do Centro Oeste – UNICENTRO. Doutoranda do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas Guarapuava – PR
http://lattes.cnpq.br/0402666778625964

Patrícia Pacheco Tyski Suckow
Universidade Estadual do Centro Oeste – UNICENTRO. Doutoranda do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas Guarapuava – PR
http://lattes.cnpq.br/4474790121667662

Maria Elvira Ribeiro Cordeiro
Universidade Estadual do Centro Oeste – UNICENTRO. Graduanda do curso de Farmácia. Guarapuava – PR
http://lattes.cnpq.br/0612406263580867

Ivo Ilvan Kerppers
Universidade Estadual do Centro Oeste – UNICENTRO. Docente do Departamento de Fisioterapia. Guarapuava – PR
http://lattes.cnpq.br/2107257822885032

Larissa Sakis Bernardi
Universidade Estadual do Centro Oeste – UNICENTRO. Docente do Departamento de Farmácia. Guarapuava – PR
http://lattes.cnpq.br/4786154799567952

Paulo Renato de Oliveira
Universidade Estadual do Centro Oeste – UNICENTRO. Docente do Departamento de Farmácia. Guarapuava – PR
http://lattes.cnpq.br/3167101952781896

RESUMO: A cicatrização caracteriza-se por alterações teciduais importantes na manutenção da integridade do organismo e tem como objetivo reparar o tecido após ocorrência de uma lesão. Além disso, é um dos processos mais estudados atualmente e o emprego de plantas medicinais como recurso terapêutico é muito comum. A espécie *Cecropia glaziovii,* conhecida popularmente como embaúba, apresenta metabólitos secundários com importantes atividades farmacológicas como os flavonoides, procianidinas, ácidos fenólicos e catequinas. Outra planta bastante utilizada é a *Ilex paraguariensis,* conhecida como erva-mate, que também é rica em compostos antioxidantes, como os ácidos fenólicos e taninos, e desempenha ações anti-inflamatórias. O presente estudo objetivou desenvolver formulações contendo *Cecropia glaziovii* e *Ilex paraguariensis* para futura aplicação como medicamento para cicatrização tecidual. Para isso, os extratos das plantas

foram incorporados em géis base de carboximetilcelulose (CMC) e hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), e em soluções aquosas para as formulações em spray, após isso, foram avaliadas as características de cada formulação. Foi observado que os géis preparados com CMC apresentaram características de viscosidades superiores e podem ser promissores para o uso em cicatrização de feridas. Porém, notou-se que a dose liberada nas formulações em spray é baixa, o que pode comprometer a eficácia de um futuro tratamento.
PALAVRAS - CHAVE: cicatrização, embaúba, erva-mate, gel, spray.

DEVELOPMENT OF *Cecropia glaziovii AND ILEX PARAGUARIENSIS* FORMULATIONS FOR TISSUE HEALING

ABSTRACT: Healing is characterized by important tissue changes in maintaining the integrity of the organism and aims to repair tissue after the occurrence of an injury. In addition, it is one of the most studied processes today and the use of medicinal plants as a therapeutic resource is very common. The species Cecropia glaziovii, popularly known as embaúba, has secondary metabolites with important pharmacological activities such as flavonoids, procyanidins, phenolic acids and catechins. Another widely used plant is Ilex paraguariensis, known as yerba mate, which is also rich in antioxidant compounds, such as phenolic acids and tannins, and performs anti-inflammatory actions. The present study aimed to develop formulations containing Cecropia glaziovii and Ilex paraguariensis for future application as a medicine for tissue healing. For that, the plant extracts were incorporated in gels based on CMC and HPMC, and in aqueous solutions for spray formulations, after that, the characteristics of each formulation were evaluated. It was observed that the gels prepared with CMC showed higher viscosity characteristics and can be promising for use in wound healing. However, it was noted that the dose released in spray formulations is low, which can compromise the effectiveness of a future treatment.
KEYWORDS: healing, embaúba, yerba mate, gel, spray.

1 I INTRODUÇÃO

A cicatrização caracteriza-se por alterações teciduais importantes na manutenção da integridade do organismo, envolve processos de inflamação, quimiotaxia, proliferação celular, diferenciação e remodelação, tendo como objetivo reparar o tecido após ocorrência de uma lesão que envolve laceração ou ruptura de membranas, danos aos tecidos subjacentes e danos relacionados à vascularização (KERPPERS, et al 2019; LIRA, et al, 2020). O processo cicatricial desenvolve-se em três etapas: a fase inflamatória, a de granulação e a de remodelação tecidual (MONTAGNI, et al 2020).

Segundo Kerppers, et al (2019), a cicatrização é um dos processos mais estudados atualmente e o emprego de plantas medicinais como recurso terapêutico é muito comum, uma vez que o conhecimento das propriedades farmacológicas de diversas plantas de uso empírico implica na utilização como terapia para diversos tipos de enfermidades.

A espécie *Cecropia,* popularmente conhecida como embaúba, e amplamente

utilizada no Brasil, possui atividades diuréticas e cardiotônicas, e também é utilizada em problemas respiratórios. Essa espécie, rica em antioxidantes, apresenta metabólitos secundários muito importantes do ponto de vista farmacológico, como os flavonoides, as procianidinas, os ácidos fenólicos e as catequinas (TANAE et al., 2007; LORENZI; MATOS, 2008; COSTA et al., 2011)

Além da *Cecropia*, outra planta bastante utilizada de forma empírica é a *Ilex paraguariensis,* conhecida como erva-mate e muito consumida como bebida devido as propriedades etno-farmacológicas. A *I. paraguariensis* desenvolve efeito estimulante sobre o sistema nervoso central devido a presença de alcalóides e metilxantina (como a cafeína) em sua composição, e também é rica em compostos antioxidantes, como os ácidos fenólicos e taninos, encontrados abundantemente nas folhas. Além da atividade antioxidante, também são atribuídas ações anti-inflamatória, hipocolesterolêmica e atividade sobre o sistema cardiovascular (HECK; MEJIA, DE, 2007; BLUM-SILVA et al., 2016).

Dessa forma, o presente estudo objetivou desenvolver formas farmacêuticas contendo *Cecropia glaziovii* e *Ilex paraguariensis* para futura aplicação como medicamento para cicatrização tecidual.

2 | METODOLOGIA

Amostra

As amostras de extratos de *Cecropia glaziovii* e *Ilex paraguariensis* foram obtidas em parceria com o Prof. Dr. Flávio Henrique Reginatto do Grupo de Estudos de Produtos Naturais e Sintéticos (GEPRONAS) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e encontraram-se disponíveis no Laboratório de Tecnologia e Análise Biofarmacêutica.

Espectrofotometria na região do UV/Vis

Para caracterização dos extratos, estes foram submetidos a espectrofotometria na região do ultravioleta e visível (UV/Vis, entre 200 e 800 nm) em espectrofotômetro (Cary 100, Agilent). Foi elaborado o gráfico da absorbância *vs* comprimento de onda para avaliação dos extratos.

Desenvolvimento de formulação em spray

A formulação em solução foi desenvolvida dissolvendo a maior quantidade dos extratos em veículo aquoso. Além do extrato e da água, foram adicionados conservantes e outros componentes, conforme necessários. Após o desenvolvimento da solução, esta foi acondicionada em frasco spray e verificado se a formação desenvolvia forma jato spray.

Desenvolvimento de formulação em gel

O polímero formador de gel foi incorporado em água ultra purificada lentamente sob agitação mecânica. Foram avaliados, para a obtenção do gel, os polímeros

hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e carboximetilcelulose (CMC). As formulações após agitação permaneceram em repouso por 12 h para completa gelificação. Posteriormente, foi incorporado o extrato, previamente solubilizado em água. Além do polímero e do extrato, outros componentes foram adicionados conforme necessários.

3 I RESULTADOS

Conforme a figura 1, pode-se observar um pico de absorbância de 0,990 em um comprimento de onda de 272 *nm* da solução aquosa de *Cecropia glaziovii*, e na figura 2, um pico de absorbância de 0,582 em um comprimento de onda de 325 *nm* da solução aquosa de *Ilex paraguariensis.*

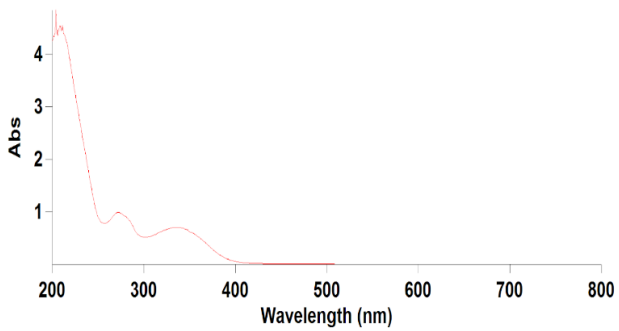


Figura 1. Absorbância *vs* comprimento de onda – *Cecropia glaziovii*

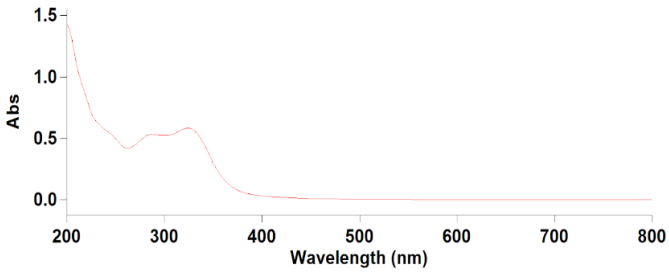


Figura 2. Absorbância *vs* comprimento de onda – *Ilex paraguariensis*

Para o desenvolvimento das soluções aquosas para obtenção de spray, foram utilizados extratos aquosos na concentração de 5%. A formulação consta na tabela 1 e foram preparadas de forma manual. A solução conservante foi 0,6 g de metilparabeno, 0,3 g de proprilparabeno e 9,1 g de propilenoglicol. EDTA foi utilizado como quelante. Após dissolução completa, as soluções foram acondicionadas em frasco spray e comprovada a

formação do jato spray. Contudo, notou-se que a dose liberada em cada acionamento do spray é baixa, o que poderia comprometer a eficácia de um futuro tratamento.

Extrato	Quantidade	Solução Conservante	EDTA	H_2O
Cecropia glaziovii	5 %	3,3 mL	0,05 g	qsp 100 mL
Ilex paraguariensis	5 %	3,3 mL	0,05 g	qsp 100 mL

Tabela 1. Componentes para o desenvolvimento da formulação aquosa.

Para formulação dos géis base, foram utilizados os polímeros carboximeticelulose (CMC), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) (K4M) e HPMC (K15M). Utilizou-se agitador "Fistom, modelo 715, 60 HZ" para preparação dos polímeros.

Iniciou-se agitação da água destilada aguardando 1 minuto e os polímeros foram sendo adicionados gradualmente a uma velocidade de 500 rpm. Após o término de adição dos polímeros, foi aumentada a velocidade para 850 rpm mantida por 1 minuto, posteriormente para 1000 rpm, e mantida por mais 1 minuto. Após agitação, observou-se as conformações dos géis.

Depois de um período de repouso, foram incorporados aos géis 1,65 ml de solução conservante e 0,05g de EDTA, a solução conservante foi constituída de 0,6 g de metilparabeno, 0,3 g de proprilparabeno e 9,1 g de propilenoglicol. Na tabela 2 estão as composições das formulações de gel base.

Polímero	Porcentagem (g/ 100 mL)	Solução conservante	EDTA	H2O
CMC	2%	1,65 ml	0,05g	qsp 100 mL
CMC	3%	1,65 ml	0,05g	qsp 100 mL
CMC	4%	1,65 ml	0,05g	qsp 100 mL
HPMC (K4M)	2%	1,65 ml	0,05g	qsp 100 mL
HPMC (K4M)	3%	1,65 ml	0,05g	qsp 100 mL
HPMC (K4M)	4%	1,65 ml	0,05g	qsp 100 mL
HPMC (K15M)	2%	1,65 ml	0,05g	qsp 100 mL

Tabela 2. Polímeros e concentrações utilizadas para formação dos géis base.

Após o preparo dos géis base, foram incorporadas as soluções dos extratos a 5% (C*ecropia glaziovii* e *Ilex paraguasiensis*).

O gel base associado às soluções dos extratos que resultou nas melhores características para utilização com viscosidade adequada e que não apresentou grumos foi com o polímero de CMC a 3%. A figura 3 e a figura 4 demonstram a aparência final da formulação em gel contendo *Cecropia glaziovii* e *Ilex paraguariensis*, respectivamente.

Figura 3. Gel de *Cecropia glaziovii*

Figura 4. Gel de *Ilex paraguariensis*

Já o gel base de HPMC mostrou incompatibilidade com o extrato de *Cecropia glaziovii* após a incorporação, onde o gel perdeu sua característica gelificante, sendo inadequado para o uso. A figura 5 demonstra a aparência final da formulação com a *Cecropia glaziovii*.

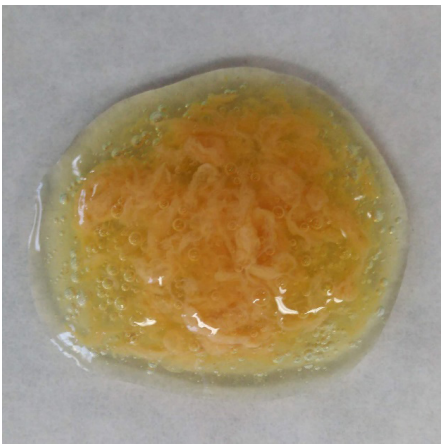


Figura 5. Gel de *Cecropia glaziovii* em HPMC.

4 I DISCUSSÃO

Devido a formulação em spray apresentar limitações, pelo fato de a dose liberada a cada acionamento do spray ser baixa, o que poderia comprometer a eficácia de um futuro tratamento, as formulações discutidas foram somente os géis.

Foram utilizados dois polímeros para as formulações dos géis bases para posterior incorporação dos extratos de *C. glaziovii* e *I. paraguariensis*, o CMC e o HPMC. Os géis a base de CMC mostraram-se superiores quando comparados aos géis com HPMC. Além disso, o gel de CMC caracteriza-se por ser um gel amorfo e desempenha excelente ação de hidratação e manutenção de umidade em feridas, contribuindo pela sua capacidade de absorver, desencrostar e desbridar o tecido lesionado. Dessa forma, pode otimizar a ação dos extratos sobre as feridas de pele e também proteger a região de eventuais contaminações microbianas (PARANHOS, et al 2017).

Grumezescu et al (2014) desenvolveram um protótipo de curativo biocompatível, reabsorvível e bioativo, baseado em polímeros aniônicos (alginato de sódio e carboximetilcelulose) e nanopartículas magnéticas carregadas com ácido úsnico. Os autores observaram que o curativo desempenhou atividade importante sobre a regeneração da pele e aumentou a resistência contra bactérias, e quanto ao CMC, foi observado que o polímero não apresentou apenas função estrutural na formulação, mas também demonstrou propriedades funcionais que auxiliam no processo de cicatrização.

Além disso, outra vantagem do CMC, segundo Monteiro, et al (2020), é que formulações com diferentes concentrações para tratamento de feridas podem se adaptar melhor a ferida de cada paciente, e aumentar o arsenal terapêutico, facilitando a escolha da terapia.

Portanto, as vantagens e propriedades atribuídas ao CMC caracterizam-no como

uma opção melhor para incorporação de ativos com finalidade de cicatrização de feridas e também uma opção mais acessível devido ao seu menor custo.

Khan, et al (2013), ao desenvolverem formulações de gel de *Aloe vera* para cicatrização de feridas, comparando os formadores de gel CMC-Na, Carbomer 934 e HPMC, observaram que os géis formados por HPMC foram pobres em consistência e espessos, observados por meio de valores da espalhabilidade e extrusibilidade, e devido a essas propriedades, não foi selecionado para o uso como agente gelificante, assim como no presente estudo, onde foi observado que os géis a base de HPMC tiveram características inferiores, inclusive incompatibilidade com um dos agentes ativos, a *C. glaziovii*.

Deste modo, tanto a *Cecropia glaziovii*, quanto o *Ilex paraguariensis* apresentaram características superiores quando incorporados aos géis a base de CMC, mostrando-se promissores em futuras terapias para cicatrização tecidual.

5 I CONCLUSÃO

A formulação em gel de CMC a 3% apresentou características de viscosidade superiores e também mostrou-se mais adequada que as formulações em spray, portanto, é apropriada para futuros testes na cicatrização de feridas, principalmente devido a possibilidade de maior dose de aplicação e maior tempo de contato do extrato com a ferida proporcionado pelo gel.

REFERÊNCIAS

ALERICO, G. C.; BECKENKAMP, A.; VIGNOLI-SILVA, M.; BUFFON, A.; POSER, G. L. VON. **Proliferative effect of plants used for wound healing in Rio Grande do Sul state, Brazil**. Journal of Ethnopharmacology, 2015.

BLUM-SILVA, C. H.; LUZ, A. B. G.; NASCIMENTO, M. V. P. . **Qualitative and quantitative analysis data of the major constituents of Ilex paraguariensis leaves by UPLC-PDA and QTOF-MS**. Data in Brief, v. 8, p. 295–299, 2016.

COSTA, G. M.; ORTMANN, C. F.; SCHENKEL, E. P.; REGINATTO, F. H. **An HPLC-DAD method to quantification of main phenolic compounds from leaves of Cecropia species**. Journal of the Brazilian Chemical Society, 2011.

GRUMEZESCU, A. M. et al. **Anionic polymers and 10 nm Fe_3O_4@UA wound dressing support foetal stem cells normal development and exhibit great antimicrobial properties**. International Journal of Pharmaceutics, v. 463, p. 146-154, 2014.

HECK, C. I.; MEJIA, E. G. DE. **Yerba mate tea (Ilex paraguariensis): A comprehensive review on chemistry, health implications, and technological considerations**. Journal of Food Science, 2007.

KERPPERS, Ivo Ilvan et al. **Efeito do extrato aquoso de Cordyline Dracaenóides Kunth na cicatrização de lesões cutâneas**. Medicina (Ribeirão Preto), v. 52, n. 4, p. 267-275, 2019.

KHAN, A. W.; KOTTA, S.; ANSARI, S. H.; et al. **Formulation development, optimization and evaluation of aloe vera gel for wound healing**. Pharmacognosy magazine, 2013.

LIRA, Haidyne Serra Lobão et al. **Efeitos do uso de Aloe Vera na cicatrização de feridas**. Revista Eletrônica Acervo Saúde, n. 53, p. e3571-e3571, 2020.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas**. 2008.

MONTAGNANI, Isabela Rodrigues et al. **Recursos fisioterapêuticos na cicatrização de feridas**. Fisioterapia Brasil, v. 21, n. 5, p. 535-541, 2020.

MONTEIRO, Mariana Sato de Souza Bustamante et al. **Desenvolvimento e avaliação de hidrogeis de carboximetilcelulose para o tratamento de feridas**. Infarma-Ciências Farmacêuticas, v. 32, n. 1, p. 41-55, 2020.

PARANHOS, Sheila B. et al. **DESCRIÇÃO DA COMPOSIÇÃO DE UM BIOMATERIAL PARA CURATIVO À BASE DE CARBOXIMETILCELULOSE SÓDICA**. 2017.

PATRULEA, V.; OSTAFE, V.; BORCHARD, G.; JORDAN, O. **Chitosan as a starting material for wound healing applications**. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2015.

RAMOS TELES, C.; PIEDADE TANYERI, F.; NOWACK, L. C. **AVALIAÇÃO DA AÇÃO CICATRIZANTE E ANTIEDEMATOGÊNICA DO EXTRATO ALCOOLICO DE ERVA-MATE (Ilex paraguariensis) EM LESÕES DE CAMUNDONGOS**. , 2017.

SINGH, K.; AGRAWAL, N. K.; GUPTA, S. K.; SINHA, P.; SINGH, K. **Increased expression of TLR9 associated with pro-inflammatory S100A8 and IL-8 in diabetic wounds could lead to unresolved inflammation in type 2 diabetes mellitus (T2DM) cases with impaired wound healing**. Journal of Diabetes and its Complications, 2016.

TANAE, M. M.; LIMA-LANDMAN, M. T. R.; LIMA, T. C. M. DE; SOUCCAR, C.; LAPA, A. J. **Chemical standardization of the aqueous extract of Cecropia glaziovii Sneth endowed with antihypertensive, bronchodilator, antiacid secretion and antidepressant-like activities**. Phytomedicine, 2007.

CAPÍTULO 19

AVALIAÇÃO DA AÇÃO ERGOGÊNICA DE *Tribulus terrestris*

Data de aceite: 01/03/2021

Data de submissão: 03/12/2020

Ellen Larissa de Lima Ribeiro
Instituto Taubaté de Ensino Superior
Taubaté – São Paulo
http://lattes.cnpq.br/0039534072850185

Ana Paula da Costa
Instituto Taubaté de Ensino Superior
Taubaté – São Paulo
http://lattes.cnpq.br/4416469004965831

Ana Luiza do Rosário Palma
Instituto Taubaté de Ensino Superior
Taubaté – São Paulo
http://lattes.cnpq.br/3069029354915246

Simone Aparecida Biazzi de Lapena
Instituto Taubaté de Ensino Superior
Taubaté – São Paulo
http://lattes.cnpq.br/3617672735544217

RESUMO: A pressuposta ideia de as pessoas quererem desempenhar ações que são contra seus limites físicos e genéticos, acaba trazendo consequências para si próprias, com isso, a procura de soluções para a melhoria na execução de suas atividades passa a ser contínuo, entre elas, o consumo de medicamentos e fitoterápicos, como exemplo, o Puncturevine caltrop fruit P.E conhecido popularmente como Tribulus terrestris (TT) , uma planta afrodisíaca que tem despertado o interesse farmacêutico por apresentar diversas propriedades terapêuticas. O presente trabalho obteve como foco, desenvolver uma ampla revisão da literatura juntamente com a realização de um levantamento de dados por meio de receitas com prescrições contendo o TT com finalidades ergogênicas, no período anual de 2019, realizado em seis filiais de uma farmácia de manipulação situada na região do Vale do Paraíba, com o objetivo de verificar qual o gênero do usuário mais consumiu o fitoterápico Tribulus terrestris, qual o profissional da saúde mais o prescreveu e qual o fitoterápico que foi mais associado com o TT nas prescrições. Os resultados foram avaliados e expresso em tabela. Após análise anual, obteve-se no total de 693 prescrições, no qual 481 foram prescritos para homens e 212 para mulheres. A área profissional que mais realizou prescrições que apresentava o Tribulus terrestris, foi farmacêutico 383, seguido por urologista 106 e nutricionista 64. Entre tantos fitoterápicos e fármacos, as prescrições mostraram que o fitoterápico mais associado com o Tribulus terrestris foi a Lepidium meyernii conhecida popularmente como Maca Peruana. Verificou-se que, o consumo do TT por homens tinha como principal foco a melhoria na relação sexual e por mulheres, no alívio da menopausa e aumento da libido.
PALAVRAS - CHAVE: Tribulus terrestris; fitoterápicos; ação ergogênica.

EVALUATION OF THE ERGOGENIC ACTION OF *Tribulus terrestris*

ABSTRACT: The supposed idea of people wanting to perform actions that are against their physical and genetic limits, ends up bringing

consequences for themselves, with this, the search for solutions for the improvement in the execution of their activities becomes continuous, among them, the consumption of medicines and herbal medicines, for example, puncturevine caltrop fruit P.E popularly known as Tribulus terrestris (TT) , an aphrodisiac plant that has aroused pharmaceutical interest by presenting several therapeutic properties. The present study was to develop a broad literature review together with the realization of a data collection through prescriptions containing TT for ergogenic purposes, in the annual period of 2019, carried out in six branches of a compounding pharmacy located in the Paraíba Valley region, with the objective of verifying which gender of the user most consumed the Tribulus terrestris herbal medicine , which health professional prescribed it the most and which herbal medicine was most associated with TT in prescriptions. The results were evaluated and expressed in a table. After an annual analysis, a total of 693 prescriptions were obtained, in which 481 were prescribed for men and 212 for women. The professional area that most performed prescriptions that presented Tribulus terrestris, was pharmacist 383, followed by urologist 106 and nutritionist 64. Among so many herbal medicines and drugs, prescriptions showed that the herbal medicine most associated with Tribulus terrestris was Lepidium meyernii popularly known as Peruvian Maca. It was found that the consumption of TT by men had as main focus the improvement in sexual intercourse and by women, on the relief of menopause and increased libido.
KEYWORDS: Tribulus terrestris; herbal medicines; ergogenic action.

1 I INTRODUÇÃO

O avanço na indústria farmacêutica para contribuir com a melhoria da saúde do consumidor, não foi o suficiente para deixar os fitoterápicos menos populares, o uso dos mesmos vem se prolongando desde os tempos antigos até os dias atuais (Jütte et al., 2017). Existem diversos fitoterápicos que são muito úteis para determinadas situações e doenças, como exemplo, o *Puncturevine caltrop fruit P.E* conhecido popularmente como *Tribulus terrestris* (TT) ou videira de punção. A TT é uma planta herbácea rasteira, pertencente à família das *Zygophyllaceae*, caracterizada por conter uma numerosa quantia de espinhos e frutos circulares espinhosos, encontra-se em regiões com temperaturas mais quentes, sendo amplamente distribuída por diversos países da Ásia, África e Europa (Haghmorad et al., 2018).

O *Tribulus terrestris* (TT) é uma erva natural que tem despertado o interesse farmacêutico por apresentar diversas propriedades terapêuticas, essa planta apresenta em toda sua extensão, metabólitos farmacologicamente significativos, como flavonoides, alcaloides, saponinas, lignina e etc. Entre seus principais efeitos, destaca-se, o aumento da libido em homens e mulheres, redução dos níveis de colesterol e pressão arterial, melhoramento na disfunção erétil, aumento de massa muscular, redução dos sintomas da menopausa e etc *(*Kumari et al., 2018).

A disfunção erétil (DE) é um distúrbio sexual caracterizado pela incapacidade de alcançar ou manter uma ereção suficientemente rígida (Custers et al., 2016). A análise de estudos fitoquímicos e farmacológicos em humanos e animais revelou um papel importante

para TT no tratamento de disfunção erétil e problemas de desejo sexual (Sahin et al., 2016). Os extratos e constituintes ativos do TT podem melhorar a função sexual, ativando substâncias que estimulam ou aumentam as respostas sexuais melhorando a fertilidade nos homens, além de poder ativar o desejo sexual em mulheres na pós-menopausa. Acredita-se que o TT possui atividades ergogênicas devido à sua capacidade de aumentar os níveis de testosterona ou precursores de testosterona (Neychev et al., 2015).

Na literatura, relata-se que o extrato etanólico de *T. terrestris* (EETT) influencia a espermatogênese, como demonstrado pelas evidentes alterações no compartimento tubular dos testículos, como aumentos no comprimento total do tubo, volume tubular e altura de o epitélio seminífero. A fração solúvel hexânica e aquosa nas frações de metanol promoveram alterações no compartimento intertubular, pois aumentaram o volume nuclear, o volume citoplasmático e o volume individual das células de Leydig em ratos Wistar machos (Oliveira et al., 2015). A adição *in vitro* de extrato de TT ao esperma humano pode afetar a capacidade de fertilidade masculina. A incubação do sêmen humano com 40 e 50 µg/mL de extrato de TT aumentou significativamente a motilidade espermática total, o número de espermatozoides móveis progressivos e a velocidade curvilínea ao longo de 60 a 120 minutos de tempo de espera. No geral, a viabilidade espermática melhorou significativamente (Khalegui et al., 2016).

O objetivo deste estudo foi avaliar os receituários contendo prescrições de TT, registrados em seis filiais de uma farmácia de manipulação, situada na região do Vale do Paraíba, localizadas nas cidades de Taubaté, Tremembé, Campos do Jordão, Caçapava e Caraguatatuba, com a finalidade de esclarecer as principais questões, destacando-se três: qual o gênero do usuário que mais consumiu o fitoterápico *Tribulus terrestris*; qual o profissional da área da saúde que mais prescreveu o TT; qual o fitoterápico foi mais prescrito em associações com o TT.

2 I REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Tribulus terrestris

O consumo de fitoterápicos tem sido um hábito frequentemente adotado por pessoas portadoras de uma determinada doença ou que está à procura do bem-estar, um fato que vem ocorrendo desde a antiguidade até os tempos modernos, com foco na conservação, prevenção e melhoria da saúde (Postigo et al., 2016). Com o desenvolvimento da ciência, a eficácia no controle de enfermidades fatais por intermédio de medicamentos alopáticos tem desenvolvido resultados positivos, nas quais tem proporcionado uma maior opção de tratamento para os enfermos. Todavia, o tratamento à base de plantas tem um favoritismo pela sociedade, utilizando recursos terapêuticos disponibilizados pela natureza (Jütte et al., 2017)

Os fitoterápicos têm uma ampla ação terapêutica, onde apresentam substâncias capazes de ocasionar efeitos anti-inflamatórios, analgésicos, antialérgicos, estimulantes e etc., a sua utilização pode ser aplicada em qualquer fase de uma específica doença (Gadelha et al., 2015). De acordo com os efeitos possivelmente gerados pelos fitoterápicos, encontra-se a ação ergogênica, no qual, tem acarretado esperança para os indivíduos que se encontram com um dos problemas de saúde mais significativos pela população, à infertilidade e disfunção sexual (Sahin et al., 2016). Medicamentos à base de plantas medicinais tem obtido um grande espaço nas opções de tratamento, passando a cooperar juntamente com medicamentos alopáticos, como exemplo, *Tribulus terrestris* (TT), um fitoterápico que apresenta atributos afrodisíacos capazes de reproduzir a função dos hormônios sexuais, com isso, a procura do TT pelos indivíduos que buscam uma melhoria na relação sexual vem aumentando atualmente (Neychev et al., 2015).

2.2 Características presentes no *Tribulus terrestris*

O *Tribulus terrestris* (TT) ou *Puncturevine caltrop fruit P.E* é uma planta pertencente à família *Zygophyllaceae*, que compreende cerca de 20 espécies no mundo. Possui uma quantidade abundante de espinhos e frutos espinhosos, floresce normalmente na primavera e verão, no qual, se distribui por um extenso perímetro geográfico, sendo oriundo do Sudeste e Europa meridional, Ásia tropical, África e Norte da Austrália (Haghmorad et al., 2019). Um arbusto com estatura pequena de 10 a 60 cm de altura, com hirsuto ou cerdas sedosas, as folhas do TT contêm uma desigualdade e muitas vezes possibilitam observar uma irregularidade entre elas, são pequenas e compostas de cinco a oito pares fixados entre si, apresentam características de algas verdes, elípticas e alongadas, podendo gerar flores de cor amarela, suas frutas são levemente arredondadas e compactadas, apresentando em toda sua volta pontas em formatos de espinhos no tom de cor clara, possui um odor suavemente aromático e sabor brevemente árido, contendo em si várias sementes oleosas (Chhatre et al., 2014). O TT possui uma bela raiz, fibrosa, cilíndrica, com ramificações frequentes, como mostra na figura 1, onde evidencia as principais características visuais da planta *T. terrestris* (Zhu et al., 2017).

Figura 1. Características visuais do *Tribulus terrestris*

Fonte: Plantis Info, 2018

2.3 Pesquisas fitoquímicas

Existem inúmeros compostos divergentes que contêm uma grande diversidade de propriedades biológicas e estruturas químicas presentes na planta TT, podendo especificar as saponinas esteroides, flavonoides, glicosídeos, fitosterois, taninos, terpenóides, derivados de amida, aminoácidos e proteínas, entretanto, em meio a tantos elementos, as saponinas esteroides (determina a propriedade de redução da tensão superficial da água) e flavonoides (composto bioativo, que possui propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias) destacam-se como os metabólitos mais significativos por possuírem várias bioatividades (Wang et al., 2016). De acordo com a literatura, as instruções fitoquímicas iniciais de TT expôs a existência de saponinas, flavonoides, glicosídeos, alcaloides e taninos, a composição e teor da saponina do TT de diferentes localizações geográficas exibiram certa diferença. Por meio de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) em quatro amostras de folhas de espécies TT, foram detectados 18 flavonoides, derivados de cafeína, glicosídeos quercetina e rutina (Chhatre et al., 2014).

2.4 Habituais usos farmacológicos do *Tribulus terrestris*

Há muitos anos, os frutos e raízes do TT, tem contribuído com a medicina usual, passando a ser reconhecido por suas ações terapêuticas para melhorar e prevenir diversos problemas de saúde, como disfunção sexual, proteção cardíaca, prevenção da urolitíase (formação de cálculos no aparelho urinário), tratamento da ejaculação precoce, aumento da libido em homens e mulheres e etc., (Sahin et al., 2016). Acredita-se que os extratos e constituintes ativos do TT tem sido um grande aliado no tratamento de disfunção erétil

(DE) e infertilidade, doenças no qual vem afetando uma parte da população do sexo masculino (Sameh, 2018). A DE é um distúrbio sexual caracterizado pela incapacidade de alcançar ou manter uma ereção suficientemente rígida, mesmo com a disponibilidade de tratamento oral, os suplementos a base de TT, estão em alta no consumo entre os usuários (Custers et al., 2016). DE e infertilidade, são problemas sexuais comuns de serem diagnosticados em homens adultos com histórico de hipertensão ou diabetes mellitus (Pavin et al., 2018), a análise de estudos fitoquímicos e farmacológicos em humanos e animais revelou a importância do TT no tratamento do DE e problemas sexuais, no qual os resultados indicaram que o extrato de TT intensificou a função sexual e aumentou os níveis de testosterona e regulou as vias NF-Kb e Nrf2/Ho-1 em ratos machos (Khaleghi et al., 2016).

O efeito ergogênico do TT tem contribuído no aumento de sua reputação na melhoria das funções sexuais (Akhtari et al., 2014). Esta planta apresenta a capacidade de elevar os níveis hormonais de testosterona e ejaculação precoce, de acordo com o estudo, foi demonstrado que a aplicação de TT melhorou a produção do hormônio luteinizante (LH), de esperma e níveis de testosterona em carneiros, além desses resultados, foi apresentado melhorias significativas nos desempenhos sexuais, aumentando a liberação de óxido nítrico devido seu caráter potencial afrodisíaco (Sahin et al., 2016).

> A infertilidade é um problema mundial que vem afetando em torno de 8 a 12% dos casais, causando nos homens uma baixa concentração de espermatozoides, o uso de substância tóxicas no testículo mamífero pode causar sensibilidade, afetando a espermatogênese (processo onde ocorre a formação dos gametas), no qual leva a alterações na qualidade e fertilidade do sêmen (Félix et al., 2015). No estudo de Oliveira et al. (2015) foi observado a qualidade do esperma e a histomorfometria testicular de ratos Wistar acrescentados com extrato e frações de frutas de TT. Os resultados demonstraram que o extrato etanólico de ***T. terrestris*** (EETT) influencia a espermatogênese pelas evidentes alterações no compartimento tubular dos testículos, como aumentos no comprimento total do tubo, volume tubular e altura de o epitélio seminífero. A fração solúvel hexânica e aquosa nas frações de metanol promoveram alterações no compartimento intertubular, pois aumentaram o volume nuclear, o volume citoplasmático e o volume individual das células de Leydig em ratos Wistar machos (Oliveira et al., 2015).

> O TT possui atividade antioxidante e relata aprimoramentos no sistema reprodutivo, contribuindo na escolha de medicamentos por durações extensas que podem ser prescritos com segurança sem prejudicar o potencial de fertilidade em machos, todavia, a literatura descreve um estudo no qual relata-se que a adição ***in vitro*** de extrato de TT ao esperma humano pode afetar a capacidade de fertilidade masculina (Bakhtiari et al., 2016). A incubação do sêmen humano com 40 e 50 µg/mL de extrato de TT aumentou significativamente a motilidade espermática total, o número de espermatozoides móveis progressivos e velocidade curvilínea ao longo de 60 a 120 minutos de tempo de espera. No geral, a viabilidade espermática melhorou significativamente (Khalegui et al., 2016).

2.5 Prescrições de fitoterápicos

Muitos profissionais da área da saúde suprem as necessidades dos pacientes que buscam alternativas para aprimorar suas qualidades de vidas, por meios de prescrições incluindo fitoterápicos com ações terapêuticas eficazes para os pacientes (Santos et al., 2019). O consumo de plantas medicinais entre pacientes que propõem-se adquirir suas ações terapêuticas para um auto bem-estar, tem sido excessivo em diferentes coletividades, muitos apostam no tratamento com base em fitoterápicos, nas quais apresentam efeitos terapêuticos para inúmeras patologias. Mesmo com a publicação da Farmacopeia Brasileira/ANVISA, que foi desenvolvido o Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira (MFFB), no qual apresenta um propósito de instruir a prescrições de plantas medicinais e fitoterápicos (ANVISA, 2016), alguns estudos deixam claro que existe um déficit de indicações de fitoterápicos entre os profissionais da saúde, todavia, ao longo do tempo a fitoterapia e o consumo de plantas medicinais pode ser consideradas pertencentes a medicina geral, onde vem sendo um complemento para o bem-estar dos pacientes, através das prescrições incluindo fitoterápicos (Rezende et al., 2016).

2.6 Fitoterápicos associados com TT em prescrições

Devido à diversidade de benefícios gerados pelo uso do *Tribulus terrestris* (disfunção sexual, proteção cardíaca, prevenção da urolitíase, aumento da libido em homens e mulheres, tratamento da ejaculação precoce e disposição física), muitos profissionais da área da saúde prescrevem outros fitoterápicos que possuem efeitos terapêuticos capazes de complementar em uma associação com o TT, há uma variedade de ativos que podem ser utilizados em uma prescrição, mas existe a necessidade de avaliar a real posição da saúde do paciente, para obter uma certeza de qual melhor fitoterápico indicar e evidenciar a importância de observar qual a melhor dosagem e posologia correta (Souza et al., 2020). Alguns fitoterápicos e fármacos possuem um mecanismo de ação semelhantes, capazes de atuar em conjunto para melhoria em um tratamento (Fregnani et al., 2020). Ativos que podem ser associados com o TT em prescrições:

- Cimicifuga racemosa: Indicado para pacientes que apresentam sintomas de climatério, sendo importante na melhoria da menopausa, bem-estar psicológico, e diminuição do desconforto no período pós-menopausa. Seu mecanismo é conhecido por meio de ativação de caspases, inibindo o ciclo celular G1 por alterações de proteínas reguladoras, atua no receptor de 5HT e com inibição seletivados de receptores nicotínicos da acetilcolina (Henneicke et al., 2017).

- Ginseng: Estimulante e relaxante do sistema nervoso central, ação antiviral, antioxidante, diminui a glicose no sangue, melhora o vigor muscular, atua no aumento da capacidade física e cognitiva. Estudos in vivo e in vitro aponta benefícios nos cuidados paliativos e profiláticos nas doenças Huntington, Alzheimer e de Parkinson, apresentando diminuição nos efeitos neurotóxicos dos

agentes indutores de Parkinson. Ginseng exerce efeito otoprotetor, reduzindo perda auditiva neurossensorial, atenuando estresse oxidativo consequente do peróxido de hidrogênio e a morte das células de neuroblastoma humano, sendo eficaz na prevenção de danos auditivos em pacientes exposto a ruídos intenso (GINSENG, FLORIEN).

- Ioimbina: Alcalóide obtido das cascas de Pausinystalia yohimbe, originária do Congo, Camarões e Gabão, atua como bloqueador dos receptores alfa 2 adrenérgicos centrais, exerce beneficamente na função erétil, atuando na disfunção erétil. Por ser um vasodilatador capaz de melhorar a circulação e seu potencial lipolítico, é estimulado a lipólise, onde reduz a gordura local e diminui a aparência da celulite em práticas de mesoterapia (IOIMBINA, PURIFARMA).

- Maca peruana: A Lepidium meyernii, fitoterápico nativo dos Andes Peruano, com possibilidades de ser encontrado na Bolívia, Chile, Argentina e Colômbia. Planta pertencente à família das Brassicaceaes, que atua no aumento da vitalidade, stress e fertilidade, sintomas da menopausa, disfunção sexual devido ao climatério, produção de esperma, disfunção erétil, hiperplasia prostática, atividade sexual, além de promover a libido (MACA PERUANA, FLORIEN).

- Mucuna pruriens: Leguminosa de origem indiana, cultivada em vários países de clima tropical, encontrada no Brasil nas regiões Nordeste e Centro-Oeste. Fonte de proteínas, ácidos graxos e fibras rica em fósforo, ferro e potássio, atuam como hipoglicemiante, antioxidante e hipolipemiante (LACERDA et al., 2015). Atividade androgênica atua com ganho peso nos órgãos sexuais, aumento sérico da testosterona e dos testículos, no quesito esportivo, contribui para emagrecimento e hipertrofia muscular (TAVARES et al., 2015).

- Saw palmeto: Fitoterápico utilizado em terapia de hiperplasia benigna da próstata, muito utilizado em urologia. Possui ação antiandrogênica, bloqueando receptor citosólico nesse tecido (SAW PALMETATO, FLORIEN).

- Tadalafil: Indicado para hipertensão pulmonar nas dosagens de 20mg a 40mg, contribui no tratamento de disfunção erétil, seletiva o inibidor da fosfodiesterase tipo-5 nas dosagens 2mg, 5mg e 10mg e apresenta seletividade para a fosfodiesterase tipo 11 encontrada nos testículos e na hipófise (TADALAFILA, EUROFARMA, 2016).

- Tamoxifeno: Agente não esteroide, com ação antiestrogênica no tecido das mamas, atuando competitivamente nos receptores de estrogênio, em tecidos tumorais ou tecidos alvos. Classificado como antineoplásico e quimioterápico, paliativo ou adjuvante em problemas relacionados ao câncer de mama avançado, reduzindo ocorrência do câncer de mama em mulheres de alto risco e metastático em ambos os sexos (BONMANN et al., 2017).

- Testosterona: Hormônio masculino, que contribui no aumento de massa e força muscular, diminui massa gorda com efeitos adversos mínimos. Conhecido

como hormônio do desejo, vários artigos médicos surgiram como tratamento relacionado a problemas na sexualidade feminina, em sua forma sintética é utilizada por meio de formulações em gel, atuando diretamente no desejo (MULHALL, et al., 2018).

- 5-Hidroxitriptofano: Atua diretamente no sistema nervoso central como precursor serotonina, causando uma saciedade e termogênese, onde proporciona o emagrecimento (ANSANELLO, et al., 2016).

3 I MATERIAL E MÉTODOS

Uma revisão da literatura foi desenvolvida com base na busca sistemática de extensos bancos de dados científicos, como o PubMed, Elsevier, Scielo, bancos no qual ofereceram dados para estudos tradicionais, fitoquímicos e farmacológicos de *Tribulus terrestris*, além de dados para avaliar o estudo de prescrições de fitoterápicos publicados entre 2014 e 2020. Para o desenvolvimento deste trabalho, foi realizado um levantamento de dados por meio de receitas com prescrições do princípio ativo *Tribulus terrestris*, realizados em seis filiais de uma farmácia de manipulação situada na região do Vale do Paraíba, localizadas nas cidades de Taubaté, Tremembé, Campos do Jordão, Caçapava e Caraguatatuba. Este levantamento foi realizado no período anual de 2019, com base nas prescrições que foram sendo conferidas pela farmacêutica responsável, com o propósito de esclarecer as principais questões, como:

- Qual o gênero do usuário que mais consumiu o fitoterápico *Tribulus terrestris*?
- Qual o profissional da área da saúde que mais prescreveu o fitoterápico TT?
- Qual o fitoterápico foi mais prescrito em associações com o *Tribulus terrestris*?

Para a obtenção dos dados de receituários necessários para a realização do levantamento, foi coletado os dados armazenados no sistema Fórmula Certa.

4 I RESULTADOS

LEVANTAMENTO DE DADOS DAS PRESCRIÇÕES DE *Tribulus terrestris* (PERÍODO ANUAL DE 2019)					
ESPECIALIDADES	**QUANTIDADE DE PRESCRIÇÕES**	**%**	**GÊNEROS MASC/FEMIN**		**FITOTERÁPICOS ASSOCIADOS**
Biomédico	2	0,29%	2	0	Mucuna - Ginseng - Maca Peruana
Cardiologista	1	0,14%	1	0	Tadalafil
Cirurgião Geral	7	1,01%	7	0	Testosterona - Ginseng - Yoimbina
Clínico Geral	16	2,31%	16	0	Tadalafil - Saw Palmeto - Maca Peruana
Endocrinologista	44	6,35%	32	12	Tamoxifeno - Maca Peruana - 5HTP
Farmacêutico	383	55,27%	266	117	Maca Peruana – Mucuna - Ginseng
Gastroenterologista	1	0,14%	1	0	Ginseng - Mucuna
Geriatria	14	2,02%	14	0	Ginseng - Maca Peruana - Mucuna
Ginecologista	32	4,62%	0	32	Maca Peruana - Cimicifuga - Yoimbina
Nutricionista	64	9,23%	30	34	Maca Peruana - Ginseng
Ortomolecular	23	3,32%	6	17	Cimicífuga - 5HTP
Urologista	106	15,30%	106	0	Maca Peruana - Tadalafil - Saw Palmeto
Total	**693**	**100,00%**	**481**	**212**	

Fonte: Autores, 2020

5 I DISCUSSÃO

A fitoterapia é uma opção de tratamento identificado pela utilização de plantas medicinais, sem a aplicação de substâncias ativas isoladas, existem diversos fitoterápicos que são muito úteis para determinadas situações e doenças. Segundo afirmam Kumari et al., 2018, que o *Tribulus terrestris* (TT) é uma erva natural que tem despertado o interesse farmacêutico por apresentar diversas propriedades terapêuticas, como a ação ergogênica, essa planta apresenta em toda sua extensão, metabólitos farmacologicamente significativos.

Neste trabalho, foi possível verificar os principais efeitos terapêuticos do TT, através dos estudos publicados entre 2014 e 2020, nos principais bancos de dados científicos, como o PubMed, Elsevier, Scielo, entretanto, um levantamento de dados foi o foco para a realização de uma comparação entre as publicações e as informações obtidas pela coleta de dados dos receituários armazenados no sistema Fórmula Certa. Segundo estudo de

Cavalcanti, 2019, foi observado um aumento pela procura do TT entre homens e mulheres, consequentemente, houve um aumento nas receitas contendo prescrições que indicava o fitoterápico *Tribulus terrestris.*

O levantamento foi desenvolvido durante o ano de 2019, em seis filiais de uma farmácia de manipulação, situada na região do Vale do Paraíba, localizadas nas cidades de Taubaté, Tremembé, Campos do Jordão, Caçapava e Caraguatatuba, após a autorização do local, foram analisados no sistema Fórmula Certa os seguintes aspectos: dados das prescrições, dados dos profissionais que prescreveram e dados dos fitoterápicos prescritos. Após a análise, foi levantado no total de 693 prescrições contendo o fitoterápico TT, algumas com o TT prescrito individualmente e outras com o TT associado a outros fitoterápicos. Com esse resultado, foi analisado os dados dos pacientes e constatou-se que: de 693 prescrições, 481 prescrições foram indicadas para pacientes do sexo masculino e 212 prescrições foram indicadas para pacientes do sexo feminino.

Em relação ao perfil dos profissionais de saúde responsáveis por realizarem as prescrições de TT, foi feita uma contagem crítica e constatou-se no total de 12 especialidades com seus respectivos totais de prescrições, dentre elas: biomédico 2, cardiologista 1, cirurgião geral 7, clínico geral 16, endocrinologista 44, farmacêutico 383, gastroenterologista 1, geriatria 14, ginecologista 32, nutricionista 64, ortomolecular 23, urologista 106. Com essa avaliação, os resultados obtidos foram semelhantes com os resultados apresentados no estudo de Melo et al., 2019, no qual, constatou-se que: o profissional farmacêutico 55,27% foi o que mais realizou prescrições contendo o TT no ano de 2019, seguido do profissional urologista 15,30% e nutricionista 9,23%.

De acordo com os dados coletados no sistema Fórmula Certa, foram contabilizados (50) fitoterápicos e fármacos prescritos em associações com o TT no período anual, onde foi destacado os (10) fitoterápicos que mais prevaleceram nas associações, com o objetivo de evidenciar o fitoterápico que mais ressaltou em todas as associações presentes nas prescrições contendo o *Tribulus terrestris*. Após a coleta e análise dos dados, foi apresentado uma semelhança com os resultados do estudo de Cavalcanti, 2019, onde notou-se que os 10 fitoterápicos e fármacos mais prescritos, foram: Cimicifuga racemosa (de acordo com Henneicke et al., 2017, é indicado para pacientes que apresentam sintomas de climatério, sendo importante na melhoria da menopausa, bem-estar psicológico, e diminuição do desconforto no período pós-menopausa.), ginseng (conforme a Florien, é um estimulante e relaxante do sistema nervoso central, ação antiviral, antioxidante, diminui a glicose no sangue, melhora o vigor muscular, atua no aumento da capacidade física e cognitiva.), ioimbina (exerce beneficamente na função erétil, atuando na disfunção erétil, segundo a Purifarma.), maca peruana (conforme a Florien, atua no sintomas da menopausa, disfunção sexual devido ao climatério, disfunção erétil, atividade sexual, além de promover a libido.), mucuna pruriens (de acordo com Tavares et al., 2015, atua com ganho peso nos órgãos sexuais, aumento sérico da testosterona e dos testículos, no quesito esportivo, contribui

para emagrecimento e hipertrofia muscular.), saw palmeto (conforme Florien, é utilizado em terapia de hiperplasia benigna da próstata, muito utilizado em urologia.), tadalafil (segundo Eurofarma, 2016, contribui no tratamento de disfunção erétil.), tamoxifeno (atua competitivamente nos receptores de estrogênio, em tecidos tumorais ou tecidos alvos, de acordo com Bonmann et al., 2017), testosterona (segundo Mulhall, et al., 2018, um hormônio masculino, que contribui no aumento de massa e força muscular, diminui massa gorda com efeitos adversos mínimos.), 5-hidroxitriptofano (de acordo com Ansanello, et al., 2016, causa uma saciedade e termogênese, no qual proporciona o emagrecimento.). Com o destaque dos 10 fitoterápicos mais prescritos, foi evidenciado o principal fitoterápico mais indicado em todas as prescrições, onde foi frisado o fitoterápico Maca peruana, no qual, apresenta efeitos terapêuticos semelhantes ao TT.

Verificou-se que os resultados obtidos foram semelhantes com os resultados apresentados no estudo de Melo et al., 2019, onde, o consumo do TT por homens tinha como principal foco a melhoria na relação sexual, onde, foi possível visualizar que os usuários do sexo masculino, foram os que mais realizaram o uso de formulações contendo os fitoterápicos e fármacos, maca peruana, mucuna, ginseng, tadalafil e saw palmeto, ativos nos quais foram mais prescritos por profissionais farmacêuticos e urologistas direcionados para usuários do gênero masculino. O consumo do TT por mulheres, tinha como principal foco no alívio da menopausa e aumento da libido, onde, foi possível visualizar que os usuários do sexo feminino, foram os que mais realizaram o uso de formulações contendo os fitoterápicos, maca peruana, mucuna e ginseng, ativos nos quais foram mais prescritos por profissionais farmacêuticos e nutricionista direcionados para usuários do gênero feminino.

Contudo, os dados coletados foram analisados, obtendo-se informações conclusivas, no qual, foram expressos em tabela 4, onde permitiu uma fácil visualização dos resultados finais.

6 I CONCLUSÃO

Conclui-se que, com o passar dos anos, tanto os homens quanto as mulheres começam a ter uma diminuição dos níveis séricos de testosterona no organismo e através do presente estudo, pode-se afirmar que as prescrições incluindo o TT individualmente ou associado com outros fitoterápicos, atuam diretamente melhorando na disposição, fadiga e com grande potencial no tratamento para libido e DE, deixando em evidência vários benefícios do TT em meios não hormonais. *Tribulus terrestris* pode ser uma terapêutica alternativa ou complementar nos tratamentos de disfunção erétil, sintomas da menopausa e atividade física. Complementa-se com esta avaliação, que a procura por tratamento à base de fitoterápicos, está evoluindo sucessivamente e enfatizando os benefícios que fitoterápicos como o *Tribulus terrestris* ocasiona para a saúde e bem-estar dos usuários.

REFERÊNCIAS

AKHTARI, Elham, et al. **"Tribulus Terrestris for Treatment of Sexual Dysfunction in Women:** Randomized Double-Blind Placebo - Controlled Study." DARU, vol. 22, nº 1, 2014, pp. 40-40.

ANSANELLO Ebs, NETTO Wa. **"5-HTP, PRECURSOR DE SEROTONINA, PROMOVENDO A SACIEDADE, A TERMOGÊNESE E O EMAGRECIMENTO-UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA."** REVISTA UNINGÁ REVIEW 28.1 (2016).

BONMANN, T. J., and YANA PSL. **"Principais efeitos colaterais e alterações endometriais relacionadas ao uso do tamoxifeno em tratamento com câncer de mama."** Rev. Saú. Integr. [online] 9.18 (2017): 25-28.

Brasil. ANVISA**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC N° 86, de 17 de junho de 2016. Aprova o Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira e dá outras providências.** Brasília: ANVISA, 2016. Acesso em: 20/10/2020

CAVALCANTI KPDS. **"PERFIL DA PRESCRIÇÃO DE FITOTERÁPICOS EM UMA FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO DE ASSÚ-RN."** Faculdade Nova Esperança. Mossoró-RN. (2019)

CHHATRE S, Nesari T, Somani G, Kanchan D, Sathaye S (2014) **Phytopharmacological overview of Tribulus terrestris.** Pharmacogn Rev 8(15):45–51

CUSTERS D, Van PN, Courselle P, Apers S, Deconinck E. **Chromatographic fingerprinting as a strategy to identify regulated plants in illegal herbal supplements**. Talanta. 2016; 164:490–502.

FERREIRA G, CASTRO M S, BRIDI R. **Estudo exploratório da utilização de saw palmetto no tratamento da hiperplasia benigna da próstata por urologistas de Porto Alegre**. Rev. bras. farmacogn. [Internet]. 2008 June [cited 2020 Oct 18] ; 18(2): 222-225 http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2008000200014&lng=en

FREGNANI J, SALVI JA. **Perfil dos fitoterápicos dispensados em uma farmácia magistral do município de Jacutinga - MG**. Rev Fitos. Rio de Janeiro. 2020; 14(3): 322-332. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: https://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/856/688. Acesso em: 21/10/2020

GADELHA CS, JUNIOR VMP, et al., **Utilização de medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais em diferentes segmentos da sociedade**. 2015; Revista Verde (Pombal - PB - Brasil) v. 10, n.3, p 01 - 15 jul-set.

GINSENG, Florien, [LAUDO]. ESTRADA VICENTE BELLINI, Disponível em: http://florien.com.br/wp-content/uploads/2017/01/GINSENG-1.pdf, Acesso em:19.out.2020

HAGHMORAD D, MAHMOUDI MB, HAGHIGHI P, et al. **Improvement of fertility parameters with Tribulus Terrestris and Anacyclus Pyrethrum treatment in male rats.** Int Braz J Urol. 2018; 45: 1043-54

HENNEICKE-VON Z, Hans-H. **"60 anos de cimicifuga racemosa medicamentos."** Wiener medizinische wochenschrift 167.7-8 (2017): 147-159.

IOIMBINA, Purifarma, [LAUDO] SÃO PAULO Disponível em: http://www.purifarma.com.br/Arquivos/Produto/IOIMBINA%20HCl%20_Nova%20Literatura.pdf, Acesso em: 18.out.2020

JÜTTE R, HEINRICH M, HELMSTÄDTER A, LANGHORST J, et al. **Herbal medicinal products – Evidence and tradition from a historical perspective**. 2017; Elsevier Ireland Ltd. – Journal of Ethnopharmacology 220-225.

KHALEGHI S, BAKHTIARI M, ASADMOBINI A, ESMAEILI F. **Tribulus terrestris extract improves human sperm parameters in vitro.** J Evid Based Complement Altern Med. 2016;22(3):1–6.

KUMARI M, SINGH P. **Tribulus terrestris improves metronidazole-induced impaired fertility in the male mice.** Afri Health Sci. 2018;18(3): 645-652. https://dx.doi.org/10.4314/ahs.v18i3.22

LACERDA, R. R. e et al. **Lectin isolated from Brazilian seeds of velvet bean (Mucuna pruriens (L) DC.) presents analgesic, anti-inflammatory and antihemolytic action.** Journal of Medicinal Plants Research. v. 9, n. 8, p. 231-242, feb., 2015. (http://repositorio.ufc.br/handle/riufc/19450)

MACA, Florien, [LAUDO] ESTRADA VICENTE BELLIN, Disponível em: http://www.florien.com.br/wp-content/uploads/2017/06/MACA.pdf, Acesso em: 17.out.2020

MELO FM, PAIVA JA, et al., **"Principais plantas medicinais dispensadas em uma farmácia de manipulação."** Revista Ciência & Saberes-UniFacema 4.4 (2019).

MULHALL, JP., et al. **"Avaliação e gerenciamento da deficiência de testosterona: diretriz da AUA."** Revista de Urologia 200.2 (2018): 423-432.

NEYCHEV V, MITEV V. **Pro-sexual and androgen enhancing effects of *Tribulus terrestris L.*: fact or fiction.** J Ethnopharmacol. 2015; 179:345–355.

OLIVEIRA NNPM, FÉLIX MAR, PEREIRA TCS, et al. **Sperm quality and testicular histomorphometry of wistar rats supplemented with extract and fractions of fruit of Tribulus terrestris** L. Brazarch Biol Techn. 2015;58(6):891–897.

PAVIN NF, IZAGUIRRY AP, SOARES MB, et al. **Tribulus terrestris Protects against Male**. Research Article, 2018.; 18: 1-9.

POSTIGO S, LIMA SMRR, YAMADA SS, et al., **Assessment of the Effects of Tribulus Terrestris on Sexual Function of Menopausal Women**. Rev Bras Ginecol Obstet 2016; 38:140–146.

REZENDE MA. **Elaboração de um manual de boas práticas a partir de uma meta-análise de patentes de fitomedicamentos**. 2016. 207f. Trabalho de Conclusão de Curso **[Pós-Graduação em Gestão da Inovação em Fitomedicamentos], Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos**, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016.

SAHIN K, ORHAN C, AKDEMIR F, et al., **Comparative evaluation of the sexual functions and NF-κB and Nrf2 pathways of some aphrodisiac herbal extracts in male rats**. BMC Complement Altern Med. 2016; 16:1–11.

SAMEH Fayek GAMALEL Din (2018) **Papel de Tribulus terrestris na Infertilidade Masculina: É Real ou Ficção?.** Journal of Dietry Supplements, 15:6, 1010-1013

SANTOS MRG, REZENDE MA. **Prescrição de fitoterápicos na atenção primária de saúde no Brasil e a contribuição do memento fitoterápico aos profissionais prescritores**. Revista Fitos. Rio de Janeiro. 2019; 13(4): 299-313. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/39993/2/monica_regina_guimaraes_et_all.pdf Acesso em: 15/10/2020.

SAW PALMETO, Florien [LAUDO], ESTRADA VICENTE BELLIN Disponível em: http://www.florien.com.br/wp-content/uploads/2017/06/SAW-PALMETO.pdf. Acesso em: 19.out.2020

SOUZA XM, ROCHA SDS, V. **ANÁLISE DA PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS MANIPULADOS POR PROFISSIONAIS DE SAÚDE**. Revista Interdisciplinar Pensamento Científico [Internet]. 23May2020 [cited 1Nov.2020];5(5). Disponível em: http://www.reinpec.org/reinpec/index.php/reinpec/article/view/398

TADALAFILA, [BULA], ITAPEVI – SP, EUROFARMA, 2016. Disponível em: https://www.eurofarma.com.br/wp-content/uploads/2016/09/Bula_tadalafila-20mg_Paciente.pdf, Acesso em: 18.out.2020

TAVARES RL, SILVA AS, FÉLIX GDS, et al. **SUPLEMENTAÇÃO COM MUCUNA PRURIENS ASSOCIADA AO TREINAMENTO DE FORÇA ALTERA CONSUMO ALIMENTAR, PESO CORPORAL E MEDIDAS MURINOMÉTRICAS EM RATOS TREINADOS.** Rev. educ. fis. UEM [Internet]. 2015 June [cited 2020 Oct 18; 26(2): 309-315. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-30832015000200309&lng=en..

WANG ZF, WANG BB, zhao Y, et al (2016) **Furostanol and spirostanol saponins from Tribulus terrestris.** Molecules 21:42

ZHU W, DU Y, MENG H, DONG Y. **A review of traditional pharmacological uses, phytochemistry, and pharmacological activities of Tribulus terrestris**. Chemistry Central Journal (2017) 11:60

SOBRE A ORGANIZADORA

DÉBORA LUANA RIBEIRO PESSOA - Possui graduação em Farmácia, com habilitação em Análises Clínicas pela Universidade Federal do Maranhão (2005). Em 2007 se especializou em Hematologia Clínica, pela Universidade Federal do Maranhão. Possui também especializações em Saúde da Família (Universidade Cândido Mendes – 2010), Tecnologias e Educação à distância (Universidade Cidade de São Paulo – 2011), Docência do Ensino Superior (Faculdades Signorelli – 2012) e Farmacologia Aplicada à prática clínica (Unileya – 2019). Obteve seu Mestrado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Maranhão (2008) e o Doutorado em Biotecnologia – Rede Nordeste de Biotecnologia (2016) da Universidade Federal do Maranhão, na área de concentração em Produtos Naturais. Professora Adjunta desde 2014 na Universidade Federal do Maranhão, Campus Pinheiro, dos cursos de Medicina e Enfermagem, nas áreas de Aspectos Morfofuncionais do ser humano (Farmacologia) e Epidemiologia. Atua como Pesquisadora vinculada ao Laboratório de Pesquisa e Pós-graduação em Farmacologia, no Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Maranhão, nas áreas de Toxicologia e Farmacologia de produtos naturais, com ênfase em atividade gástrica. Também desenvolve pesquisas na área de Práticas Integrativas e Complementares em saúde. Consultora da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Maranhão - FAPEMA. Membro e tutora do Grupo Tutorial de Práticas Integrativas e Complementares do Programa de Educação Tutorial (PET – Saúde) Interprofissionalidade, em parceria com o Ministério da Saúde. Membro Pesquisador do Consórcio Acadêmico Brasileiro de Saúde Integrativa (CABSin). Atualmente a autora tem se dedicado a projetos de pesquisa e e extensão desenvolvendo estudos na área da Farmacologia de Produtos Naturais e Práticas Integrativas e complementares em saúde com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Ação Ergogênica 10, 204, 207, 213

Ácido estrictosidínico 68, 74, 75, 82

Alimentos 7, 21, 22, 23, 25, 26, 41, 47, 48, 49, 50, 55, 56, 57, 59, 60, 118, 120, 121, 122, 123, 125, 127, 133, 182

Anacardiaceae 136, 137, 147

Anti-Hiperglicêmico 8, 9, 13, 17

Antinutrientes 49, 50, 53, 59

Antioxidante 6, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 31, 37, 38, 40, 41, 55, 56, 58, 69, 75, 100, 158, 169, 197, 209, 210, 211, 214

Atenção Básica 8, 67, 110, 115

Atividade antimicrobiana 6, 43, 45, 46, 47, 48, 88, 89, 90, 91, 164

Ayurveda 8, 110, 111, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 120, 121, 125, 126, 127, 133, 134

B

Baccharis crispa Spreng 6, 33, 34, 35

Barbatimão 7, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92

C

Câncer 11, 17, 24, 38, 47, 53, 56, 69, 93, 94, 95, 96, 97, 99, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 211, 216

Cannabis sativa 149, 150

Cicatrização 9, 88, 195, 196, 197, 201, 202, 203

Compostos Fenólicos 26, 27, 28, 37, 41, 49, 50, 53, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 86, 91

Compostos naturais 23, 93, 94, 95

Cromatografia em Camada Delgada 160, 161, 162, 165

D

Diagrama de fases 167, 168, 171, 172

E

Embaúba 195, 196

Erva-Mate 195, 196, 197, 203

Escherichia coli 6, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 89

Estigmas socioculturais 7, 61

Estudo qualitativo 149, 150, 153, 158

F

Farmacognosia 1, 7, 41, 60, 148, 160, 165

Fitoquímica 6, 8, 12, 15, 33, 34, 69, 84, 92, 159, 161, 164, 165

Fitoterápicos 6, 1, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 35, 38, 39, 40, 41, 87, 161, 166, 204, 205, 206, 207, 210, 212, 213, 214, 215, 216, 218

H

Homeopatia 7, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67

K

Kava Kava 6, 1, 2, 3, 5, 6

M

Medicamentos Homeopáticos 61, 65, 67

Microrreatores 181, 182, 183, 184, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 194

N

Nanoemulsão 9, 171, 178, 180

Nefropático 9, 10

O

Óleo de coco 128, 167, 168, 169, 170, 172, 175, 176, 177

Óleo de melaleuca 178

P

Palicourea minutiflora 7, 68, 70, 71, 82, 83

Passiflora 6, 1, 2, 3, 4, 6, 7

Plantas Medicinais 1, 2, 3, 4, 6, 7, 11, 15, 17, 18, 19, 34, 39, 40, 41, 42, 87, 91, 92, 110, 113, 114, 115, 121, 133, 147, 159, 160, 161, 164, 165, 166, 195, 196, 203, 207, 210, 213, 216, 217

Polifenois 21, 36, 37, 38, 39, 40, 58, 164

Probióticos 6, 43, 44, 45, 46, 47, 48

Q

Qualidade 2, 21, 23, 24, 27, 33, 34, 35, 39, 40, 41, 42, 50, 103, 114, 118, 121, 122, 137, 150, 152, 155, 156, 158, 160, 182, 209

R

Redirecionamento de fármacos 94, 103

Resveratrol 21, 22, 23, 25, 26, 28, 29, 31, 32

Rubiaceae 7, 68, 81, 82, 83, 84

S

Sazonalidade 136, 137, 146, 160, 164

Síntese Orgânica 181

SUS 7, 8, 3, 4, 9, 17, 19, 61, 62, 66, 110, 114, 115, 159, 160, 161

T

Taninos 7, 15, 26, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 86, 88, 89, 90, 91, 92, 137, 160, 162, 163, 164, 165, 166, 195, 197, 208

Toxicidade 9, 12, 14, 15, 19, 69, 88, 99, 168, 180, 186, 191

V

Valeriana 6, 1, 2, 3, 5, 6

Vincosamida 68, 78, 79, 81, 82

Vitis labrusca 21, 22, 27, 31

Atena Editora
Ano 2021

FARMÁCIA NA ATENÇÃO E ASSISTÊNCIA À SAÚDE

4

www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br
@atenaeditora
www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Atena Editora
Ano 2021

FARMÁCIA NA ATENÇÃO E ASSISTÊNCIA À SAÚDE

4

www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br
@atenaeditora
www.facebook.com/atenaeditora.com.br